

ANNEE 1970

THESE

N^o 400

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marie-Anne, Françoise, Valérie VIELH née VAYSSE

le 15 janvier 1942 à Bolbec (Seine Maritime)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

FOIE CARDIAQUE AVEC ELEVATION MASSIVE
DES TRANSAMINASES SERIQUES

Président : Mr. J.B. BOUVIER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549001_0007

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marie-Anne, Françoise, Valérie VIELH née VAYSSE

le 15 janvier 1942 à Bolbec (Seine Maritime)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**FOIE CARDIAQUE AVEC ELEVATION MASSIVE
DES TRANSAMINASES SERIQUES**

Président : Mr. J.B. BOUVIER, Professeur



A ma grand'Mère,

A mes Parents,

A mon Mari,

A Frédérique et Emmanuèle, mes filles.

A Monsieur le Professeur J. B. BOUVIER

Médecin des hôpitaux

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui a bien voulu nous
faire l'honneur de présider cette
thèse.

A Monsieur le Docteur MARLAND

Médecin des hôpitaux

Qui m'a inspiré le sujet
de cet ouvrage, guidé et conseillé.

Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de ma gratitude.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Docteur MARLAND

Professeur Agrégé FRILEUX

Professeur BOUVIER

Professeur Agrégé PASSELECQ

Professeur ROUX.

P L A N

- 1 - Introduction.
 - 2 - L'observation.
 - 3 - Rappel biochimique : la transamination.
 - 4 - Revue de littérature.
 - 5 - Rappel clinique et anatomo-pathologique du foie cardiaque.
 - 6 - Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et du foie cardiaque.
 - 7 - Elévation du taux des transaminases sériques et nécrose hépatique centro lobulaire.
 - 8 - Foie cardiaque et nécrose centro-lobulaire. Histogénèse des lésions :
 - Rôle de l'hyperpression veineuse.
 - Rôle de l'anoxie tissulaire.
 - 9 - Discussion générale.
 - 10 - Conclusions.
-

INTRODUCTION

En 1955, une technique simplifiée pour doser les transaminases, a été introduite par KARMEN, WROBLEWSKI et LA DUE, et a eu de larges applications cliniques. Ces enzymes sont présents, en abondante quantité dans le coeur et le foie, mais également en quantité variable dans tous les muscles striés, le rein, le pancréas, la rate, les poumons et le sérum sanguin.

Ainsi, lorsqu'il existe une nécrose tissulaire, surtout lors d'une altération cellulaire myocardique ou hépatique, le taux des transaminases sériques s'élève par libération de ces enzymes dans le courant sanguin. C'est avant tout dans les hépatites infectieuses, que le taux des enzymes sériques s'élève considérablement, atteignant fréquemment les chiffres de 2.000 à 2.500 unités, chiffres permettant d'évoquer immédiatement le diagnostic d'hépatite virale.

On retrouve dans la littérature, de nombreuses observations étudiant les taux de ces transaminases, dans les défaillances cardiaques congestives d'étiologies variées, avec existence de foie cardiaque, mais pas une seule de ces observations ne note un taux enzymatique supérieur à 2.000 unités, comme c'est le cas dans notre observation.

Ces perturbations dans le taux des transaminases ont un intérêt évolutif, car elles renseignent sur l'importance des lésions anatomiques du foie cardiaque.

La confrontation avec les examens anatomo-pathologiques du foie a montré, en effet, que ces anomalies biologiques ne manquent jamais, quand il existe des lésions importantes de nécrose centro-lobulaire.

C'est à propos d'un cas de défaillance cardiaque congestive, avec élévation massive des enzymes sériques, qui nous a été fourni par Monsieur le Docteur MARLAND, que nous avons été amenés à rechercher et à rapporter ici, différentes observations où une élévation importante du taux des transaminases accompagnait un foie cardiaque.

C'est à partir de l'observation et de la revue de littérature que nous tenterons, après un rappel biochimique, physiopathologique et anatomo-pathologique, un essai de pathogénie.

OBSERVATION

Monsieur S... manoeuvre en maçonnerie, âgé de 32 ans, entre à l'hôpital BEAUJON, le 8 décembre 1964 pour tuberculose pulmonaire évolutive. Il s'agit d'une découverte d'examen radiologique systématique, pratiqué le 14 novembre 1964 par le Dispensaire d'Hygiène Sociale de Gennevilliers.

L'hospitalisation est demandée en urgence le 28 novembre 1964, devant un examen de crachats qui révèle la présence de bacilles de KOCH et une vitesse de sédimentation à 17 millimètres la première heure, 43 millimètres la seconde heure, 79 millimètres la 24e heure.

Le malade n'a aucun antécédent pathologique. Dans son proche entourage, on note une hospitalisation récente en sanatorium pour tuberculose pulmonaire. En outre, cet homme fume 50 cigarettes par jour et boit actuellement un litre de bière par jour, quantité largement majorée lorsqu'il effectuait son service militaire en Indochine.

Depuis 4 à 5 ans, le malade présente un point de côté droit, des sueurs nocturnes, un amaigrissement surtout depuis un an (76 kg en 1963 - 72 kg en 1964) une grande asthénie depuis juillet 1964 ainsi qu'une anorexie depuis novembre 1964. Il n'a pas de fièvre.

L'examen pulmonaire révèle : une toux surtout nocturne, une expectoration muco-purulente avec quelques stries sanglantes ; à l'auscultation, le murmure vésiculaire est conservé et il existe quelques râles bronchiques disséminés ; à la percussion, une matité de la base gauche est découverte.

L'examen cardio-vasculaire révèle un pouls à 78, avec une tension artérielle voisine de 12 pour la maxima et de 9 pour la minima.

L'examen abdominal met en évidence un foie ferme, légèrement douloureux, débordant de sept travers de doigts, sur la ligne mamelonnaire. La rate n'est pas perçue. Les aires ganglionnaires sont libres.

La radiographie thoracique montre le 8 décembre 1964, des infiltrats avec présence de nodules excavés disséminés dans les deux champs pulmonaires, des images de scissurite bilatérale ainsi qu'un comblement du cul de sac pleural gauche. L'ombre cardiaque est globuleuse. La vitesse de sédimentation est alors à six millimètres à la première heure et à 17 millimètres à la seconde heure. L'examen des crachats met en évidence des bacilles de KOCH, lors de l'homogénéisation et la culture sur milieu de LOWENSTEIN est positive au vingt troisième jour. Un traitement par ISONIAZIDE, STREPTOMYCINE, PAS est alors institué ; il sera ultérieurement complété par l'ETHIONAMIDE.

Le 8 janvier 1968 -

Le malade ressent brutalement une douleur rétrosternale en étai, associée à une chute tensionnelle. Il n'y a pas d'élévation de la température. Les bruits du coeur sont assourdis, les clichés thoraciques pratiqués alors, montrent un coeur globuleux.

A l'électrocardiogramme, il existe un rythme sinusal à 130, avec quelques extrasystoles, un microvoltage dans toutes les dérivations. En outre, en V5, V6, l'onde T est inversée, inversion qui persistera quelques jours. Par conséquent, il n'existe aucun signe d'infarctus à l'électrocardiogramme. Il n'y a pas de frottement péricardique à l'auscultation.

Le 12 janvier 1968 -

On note l'apparition d'une douleur de l'hypochondre droit, permanente, atténuée lorsque le malade est assis, le buste penché en avant.

L'hypochondre droit est douloureux, à la palpation avec perception d'un foie dur, très augmenté de volume. Les radiographies d'abdomen sans préparation n'apportent aucun renseignement clinique. Les urines sont foncées, troubles, la recherche de sels et de pigments biliaires y est négative. La tension artérielle est à 10-7.

Dans les jours qui suivent, la tachycardie persiste malgré le traitement digitalique. La tension artérielle reste autour de 9-5,7-5 les 13 et 14 janvier ; la température vespérale est à 38°C. L'électrocardiogramme n'est pas modifié. Un subictère conjonctival apparaît. La percussion thoracique révèle une matité de la base gauche, non confirmée par la radio. Une ponction pleurale pratiquée pour suspicion de pleurésie se révèle blanche. Un bilan hépatique révèle :

- cholestérol total : 1 gramme/litre.
- cholestérol estérifié : 0,5 gramme/litre.
- $\frac{\text{cholestérol total}}{\text{cholestérol estérifié}} = 0,5.$
- Bilirubine directe = 44 milligrammes/litre.
- Bilirubine totale = 72 milligrammes/litre.
- Test au Thymol = 8 unités vernes
- Test au Kunkel Phénol = 20 unités vernes
- Rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}} = 2.$
- Un dosage des transaminases sériques montre une importante élévation de celles-ci :

S G O T = 220 unités

S G P T = 125 unités.

Le 15 janvier 1968 -

Le malade est dyspnéique avec une cyanose périphérique. Le pouls est petit, rapide. L'électrocardiogramme n'est pas modifié : tachycardie à 130 - extrasystoles - microvoltage. Le diagnostic de péricardite est éliminé par une ponction péricardique qui ramène 50 cm³ de liquide sanglant, coagulant rapidement.

L'élévation des transaminases s'accuse : S G O T = 1 350 unités - S G P T = 2 100 unités, élévation plus en faveur d'une altération hépatique que d'un infarctus du myocarde. L'amylasémie est à 20 unités SOMOGYI. L'ammoniémie est normale.

Dans la soirée, apparaît une acidose métabolique avec pression de saturation en oxygène du sang artériel = 94 % ; CO₂ total = 36 volumes pour 100 ; P CO₂ = 22 millimètres de mercure ; pH = 7,49 et un potassium à 6 milliéquivalents par litre de sérum.

Puis l'état du malade s'améliore légèrement. La dyspnée persiste seulement par bouffées. Mais l'ictère conjonctival s'intensifie et l'auscultation cardiaque révèle un bruit de galop. Des oedèmes des membres inférieurs apparaissent. L'abdomen est plus souple. Le foie est moins sensible mais gros, dur, avec un bord inférieur tranchant.

Les transaminases sont encore élevées : S G O T = 550 unités - S G P T = 1 300 unités. Une insuffisance rénale se manifeste. Le taux de l'urée sanguine s'est élevé progressivement, passant de 0,57 grammes/litre à 0,98 grammes/litre, en quelques jours. La diurèse est modérée avec présence d'albumine (2,20 grammes/litre) de sels et de pigments biliaires.

L'éventualité de péricardite tuberculeuse chez un tuberculeux alcoolique est fortement envisagée. A cela s'ajoutent des signes d'insuffisance hépatique importants groupant : gros foie, subictère, épreuves hépatiques perturbées (chute du taux d'estérification du cholestérol et élévation des transaminases) ; cette élévation du taux des transaminases semble plus en faveur d'une hépatite virale que d'une simple insuffisance hépatique par cirrhose, bien que les tests de floculation ne soient pas en faveur de cela.

En outre, il existe une insuffisance ventriculaire gauche, comme en témoigne le bruit de galop.

Le 21 janvier 1965 -

Une nouvelle ponction péricardique ramène 123 centimètres cubes de sang coagulable. Le taux de prothrombine est de 40 pour 100. Le taux de fibrinogène est abaissé à 1 gramme/litre. Le foie diminue de volume mais reste dur. Les transaminases sont à : S G O T = 108 unités - S G P T = 700 unités.

Le 22 janvier 1965 -

Vers 10 heures du matin, le malade ressent une douleur abdominale diffuse et brutale. L'abdomen est météorisé. Il n'y a pas d'arrêt des gaz. Le malade a eu une selle la nuit précédente. Il n'existe aucun signe d'hémorragie interne : la tension artérielle est à 11-9, le pouls est bien perçu, avec un rythme à 110 pulsations par minute.

Il n'y a ni pâleur, ni sueur, les extrémités des doigts ont une température normale. Le malade n'a pas de fièvre. A midi, la tension artérielle est à 10 de maxima ; le pouls à 120 pulsations par minute. Une ponction péritonéale ramène quelques centimètres cubes de liquide séro-fibrineux. Le malade est dyspnéique avec un état général très altéré.

L'insuffisance hépatique, l'état cardiaque et pleural n'expliquent pas l'altération de l'état général, ni l'importance de la dyspnée.

Il semble donc s'agir d'une cause sous-diaphragmatique.

On évoque :

1° - une péritonite tuberculeuse. Un examen cyto-bactériologique est demandé sur le liquide de ponction péritonéale qui est clair. Il montre la présence de lymphocytes en grande quantité : 90/100 avec quelques éléments altérés. L'albumine y est présente au taux de 18 grammes/litre et le sucre au taux de 1,44 grammes/litre. Il n'y a pas de bacilles de KOCH.

2° - une pancréatite. Un dosage de l'amylasémie révèle une élévation notoire de celle-ci : 375 unités SOMOGYI.

3° - Une perforation viscérale, le malade ayant un traitement par les corticoïdes.

Devant l'incertitude, le malade est adressé en chirurgie où il meurt deux jours plus tard, avant toute intervention. Une autopsie dont voici le compte-rendu fut pratiquée le 28 janvier 1965.

1 - EXAMEN MACROSCOPIQUE

Léger ictère cutanéomuqueux.

Abdomen : liquide d'ascite citrin : moins de 500 millilitres.
Surface péritonéale lisse.

Etage sous mésocolique : dilatation aérique des intestins dont la paroi et le contenu sont normaux.

Etage sus mésocolique :

Estomac : présence de quatre petites ulcérations de un demi centimètre de diamètre maximum à bords souples, à fond noirâtre siégeant dans l'antrum.

Duodénum : rien à signaler.

Voies biliaires : perméables et libres.

Vésicule : contenu et paroi normaux.

Foie : Poids 2.400 grammes, surface lisse, coloration brun rouge, consistance souple, sur les tranches de section, aspect très typique de foie cardiaque dit muscade.

Rate : poids 180 grammes, moins pulpeux à la coupe que normalement.

Pancréas : morphologie normale, coloration blanc jaunâtre normale, consistance assez ferme. Le canal de Wirsung est un peu dilaté.

On note à la périphérie du parenchyme de petites calcifications en tête d'épingle. Lobulation conservée. Système porte perméable et libre.

Surrénales macroscopiquement normales.

Reins : poids 250 grammes chacun. Morphologie normale ainsi que la coloration. Volume un peu augmenté. Consistance plus ferme que normalement.

Rectum, Vessie, Prostate : rien à signaler.

Thorax : Epanchement pleural droit, liquide citrin orangé, 500 millilitres environ. Adhérences pleurales à la base gauche. Pachy-pleurite viscérale autour du lobe supérieur gauche. Poumons très congestifs dans leur ensemble.

Au niveau des sommets, zones marbrées en noir et blanc et nodules caséux de petite taille, ces lésions sont nettement plus étendues à gauche.

Coeur : hémopéricarde 200 millilitres de sang non coagulé et quelques caillots cruoriques.

Surfaces péricardiques lisses.

Sur le ventricule droit 5 à 6 traces de piqûres traversant la paroi et dont une est dilacérée.

Gros coeur (poids 650 grammes) globuleux, dilatation des cavités surtout à droite, les parois ventriculaires sont d'épaisseur normale. Il n'y a pas de trace d'infarctus; le myocarde du ventricule gauche a une consistance ferme mais sur la tranche de section, il est terne.

Aucune lésion endocardique ou valvulaire.

2 - EXAMEN MICROSCOPIQUE

FOIE : Architecture intervertie typique de foie cardiaque. Le parenchyme ne persiste qu'autour des espaces portes. Les centro et médio lobules sont le siège d'une dilatation très importante des sinusoides avec disparition presque complète des hépatocytes et épaississement fibreux de la trame réticulinique.

Dans les zones péri-lobulaires, on note de nombreux thrombi-biliaires intra-capillaires.

PANCREAS : Architecture bien conservée. On note une très légère fibrose interstitielle. Il existe des images de régression canaliculaire modérée et à la périphérie de petits foyers discrets de cyto-stéatonécrose.

RATE : Les deux pulpes sont bien distinctes.

La pulpe rouge est le siège d'une discrète réticulo-fibrose d'une très intense congestion.

REINS : Léger épaississement fibreux de la capsule. Nombreux vaisseaux très congestifs dans la médullaire. Matériel albumineux dans les lumières tubulaires et dans l'espace inter capsulo-floculaire de nombreux glomérules.

SURRENALES : Nombreux vaisseaux congestifs - Hypospongiosité.

POUMONS : Au niveau des sommets, pneumonie réticulée hypertrophique et alvéolite macrophagique - Présence de nombreux nodules de taille variable, tantôt fibro-anthracosiques, tantôt caséofibreux, tantôt caséofolliculaires en voie de sclérose. Dans la région sous-pleurale, on note une petite zone arrondie d'infarctus à l'architecture pré existante et bien visible, il y a un début de sclérose en périphérie. La plèvre viscérale des lobes supérieurs est un peu épaissie et fibreuse.

COEUR : Entre les piliers des ventricules, on observe des thrombus muraux, adhérents à l'endocarde et dont l'organisation fibreuse en périphérie est déjà bien avancée, avec présence de néovaisseaux.

Dans le myocarde, la lésion prédominante est un important oedème interstitiel accompagné de peu d'éléments inflammatoires mêlés parfois à une légère fibrose.

Au niveau des fibres myocardiques, il n'y a pratiquement pas d'altération. Les striations sont conservées et, au maximum, on note quelques rares fibres un peu fragmentées et à sarcoplasme lui-même un peu oedémateux.

- EN CONCLUSION

FOIE et RATE: Intense congestion passive.

POUMONS : Tuberculose - Infarctus sous pleural.

COEUR : Important oedème interstitiel dans le myocarde. Thrombus muraux entre les piliers.

Au terme de cette observation, on retient donc l'existence chez ce malade, d'une myocardite et d'un foie cardiaque. Sur le plan biologique, il faut rappeler l'évolution des taux de transaminases :

	S.G.O. T.	S.G.P. T.
Le 14 janvier	220 unités	125 unités
Le 15 janvier	1350 "	2100 "
Le 16 janvier	1300 "	2100 "
Le 18 janvier	550 "	1300 "

	S. G. O. T.	S. G. P. T.
Le 20 janvier	113 unités	2500 unités
Le 21 janvier	108 "	700 "
Le 22 janvier	65 "	960 "

- NOTIONS PARTICULIERES RELATIVES A NOTRE OBSERVATION

Monsieur S. . . . le malade de notre observation était âgé de 32 ans, et ne présentait aucun antécédent cardiaque.

Pourquoi brusquement a-t-il ressenti les signes d'une défaillance cardiaque congestive ?

1 - L'infarctus du myocarde semble éliminé a priori, l'électrocardiogramme ne montrant aucun signe électrique de nécrose ni d'ischémie du myocarde; l'examen anatomo-pathologique a éliminé totalement ce diagnostic.

2 - Une embolie pulmonaire ne peut pas être éliminée, la recherche de caillots dans les artères pulmonaires ne figurant pas dans le compte rendu de nécropsie.

3 - Ce malade était un grand éthylique et pourrait avoir été victime d'une myocardite éthylique comme en témoigne la présence d'un microvoltage à l'électrocardiogramme, et la présence à l'autopsie d'un oedème interstitiel des parois myocardiques, et la fragmentation de quelques fibres striées à l'examen anatomo pathologique.

En outre, ce malade était un tuberculeux traité par Isoniazide Streptomycine, P A S, médicaments qui peuvent induire une carence thiaminique génératrice d'une myocardite.

RAPPEL BIOCHIMIQUE

LA TRANSAMINATION.

La transamination est une réaction par laquelle le groupement amine d'un acide aminé est transféré sur un acide alpha cétonique sans formation intermédiaire d'ammoniaque. Cette réaction est catalysée par un enzyme : la transaminase. Elle est réversible.

Le phénomène de transamination fut présenté en 1927 par NEEDHAM, mais ce n'est qu'en 1937 que, les chercheurs soviétiques BRAUNSTEIN et KRITZMANN ont mis en évidence ce fait biologique et découvert dans le muscle pectoral du pigeon les enzymes catalysant la réaction de transamination.

Ces enzymes furent retrouvés chez l'homme par WROBLEWSKI et LADUE en 1956. Ils sont particulièrement abondants dans le coeur et le foie, mais on peut les mettre en évidence également, en quantités variables, dans les muscles striés, le rein, le pancréas la rate, les poumons et le sérum sanguin.

La transamination joue chez les animaux un rôle capital dans la synthèse des protéines.

A - LES TRANSAMINASES

Il existe un grand nombre de transaminases car la presque totalité des acides aminés sont susceptibles d'être transaminés. Les mieux connues sont la transaminase glutamo-pyruvique et la transaminase glutamo-oxalo acétique. Ce sont elles que l'on dose le plus souvent.



Dans ces deux réactions, la vitamine B6 intervient comme co-enzyme.

Ces réactions permettent ainsi le dosage indirect des deux principales transaminases en mesurant la quantité de l'un ou deux des corps formés après la réaction.

Le métabolisme de ces enzymes est en grande partie connu.

On sait que les transaminases résistent dans le sérum : cinq jours à quarante degrés centigrades et quinze jours à zéro degré centigrade.

Elles sont détruites à cent degrés centigrades.

Le coeur et le foie sont les deux organes qui produisent la plus grande quantité de transaminases.

Par gramme de tissu sec, on trouve :

	Transaminase glutamo oxalo-acétique	Transaminase glutamo pyruvique
Sérum	20 unités	16 unités
Coeur	156.000 unités	7000 unités
Foie	142.000 unités	44.000 unités

Les transaminases sont éliminées surtout par la bile et très peu dans les urines.

Leur synthèse est régularisée par les androgènes. C'est donc au niveau du foie que le taux des transaminases glutamo pyruviques est le plus élevé.

Ses variations seront donc particulièrement intéressantes à suivre au cours des affections hépatiques.

Par contre, c'est dans le sérum sanguin que le taux des transaminases est le plus bas à l'état normal.

Quand l'activité transaminasique du sérum augmente, cela indique une altération des tissus, avec destruction cellulaire et libération d'une grande quantité d'enzyme.

L'augmentation du taux des transaminases sériques témoigne donc d'une destruction cellulaire au niveau d'un organe donné et en premier lieu au niveau du coeur ou du foie.

B - TECHNIQUE DES DOSAGES DES TRANSAMINASES

Les méthodes de dosages de ces deux transaminases sont multiples et reposent sur des principes différents.

Les plus utilisées sont celles qui font appel au dosage soit de l'Acide Glutamique soit de l'Acide oxalique (pour la TGO) et pyruvique (pour la TGP).

Dans les premières, l'acide glutamique est dosé après séparation chromatographique et électrophorétique; les résultats sont exprimés en micromoles d'acide glutamique produites dans des conditions expérimentales définies.

Celles qui dosent les acides oxalo acétiques et pyruviques sont des deux types : spectrophotométriques et colorimétriques.

Les techniques spectrophotométriques reposent sur la réduction de l'acide cétonique produit (oxalo acétique pour la TGO), pyruvique pour la TGP) par la deshydrogénase spécifique (malico deshydrogénase pour la TGO, lactico deshydrogénase pour la TGP) en présence de diphosphopyridine nucléotide réduit (D.P.N.H.). Cette réduction va de pair avec l'oxydation de D.P.N.H. en D.P.N. Elle entraîne une diminution de la densité optique de la solution à 340 millimicrons de longueur d'onde.

L'unité de la transaminase est alors définie comme étant l'activité de 1 ml de la solution contenant l'enzyme capable d'aboutir à une diminution de la densité optique de 0,001 par minute. Les méthodes colorimétriques dérivent toutes de celle de TAUHAZY avec des variantes multiples.

Elles sont comme principe fondamental, la formation des dinitrophénylhydrazones des acides cétoniques libérés par la réaction enzymatique.

Dans les procédés décrits par LAHAUD d'une part, et par UNBREIT d'autre part, le dosage de l'activité transaminasique revient à doser l'acide pyruvique libérés directement par la TGP, ou bien le produit de décarboxylation de l'acide oxalo acétique produit par la TGO. Plusieurs variantes de ces procédés ont été décrites.

L'activité enzymatique est généralement exprimée en microgrammes d'acide pyruvique produits dans des conditions expérimentales définies.

REITMANN et FRANKEL ont apporté une technique encore plus simple, reposant sur les différences des densités optiques à 505 millimicrons, des dinitrophénylhydrazines des acides cétoniques du substrat et de ceux produits par la réaction enzymatique.

Ils ont exprimé leurs résultats en unités spectrophotométriques au moyen d'une courbe d'équivalence.

Ainsi donc, les modalités d'expression diffèrent selon la méthode utilisée. Dans les procédés colorimétriques eux-mêmes, les conditions expérimentales varient (température) durée d'incubation, et l'activité enzymatique d'un même sérum est apprécié différemment.

C - METHODE DE REITMANN et FRANKEL

1 - Principe :

Le pouvoir de transamination du sérum est évalué par l'échange de la fonction NH_2 d'un amino-acide avec la fonction CO d'un autre alphacéto-acide.

Les acides cétoniques sont combinés à la dinitrophényl hydrazine (DPNH) pour former des hydrazones, lesquelles par addition de soude donnent une coloration brune intense qui peut être lue au photomètre et au colorimètre.

On possède les réactifs nécessaires pour établir une courbe d'étalonnage qui permettra de transformer les lectures en unités TGO et TGP.

2 - Unités TGO et TGP du sérum :

Par définition, l'activité transaminasique glutamo oxalo acétique et glutamo pyruvique qui s'exprime en unités par millilitre de sérum est définie comme étant la quantité d'enzymes qui provoque à 25 degrés centigrades et à 340 millimicrons de longueur d'onde, une diminution de densité optique de 0,01 par minute.

Cette définition est valable pour la méthode utilisant l'ultra violet, mais bien que la méthode colorimétrique se pratique à 37 degrés centigrades, la courbe a été ajustée de telle façon que les unités obtenues soient comparables à celles de la méthode utilisant l'ultra-violet.

3 - Mode opératoire :

- Transaminases glutamo-oxalo-acétiques

On prend un millilitre de substrat tamponné (acide aspartique + acide alpha céto glutarique) que l'on place au bain marie à 37 degrés centigrades pendant 5 minutes.

On ajoute ensuite 0,2 millilitre de sérum à analyser, et on replace au bain marie à 37 degrés centigrades pendant une heure.

On ajoute un millilitre de réactif DPNH qui stoppe la transamination et on abandonne vingt minutes à la température ordinaire.

On ajoute ensuite dix millilitres de soude 0,4 N. On mélange. On laisse cinq minutes à la température ordinaire. La coloration obtenue est stable pendant une heure au moins.

La lecture s'effectue devant un écran blanc à la longueur d'onde de 500 millimicrons, sur le photomètre de JEAN et CONSTANT.

On rapproche sur la courbe, la valeur trouvée et on en déduit le nombre d'unités.

Si on trouve une valeur de transaminases glutamo-oxalo-acétiques supérieures à 165 unités, on doit recommencer avec une dilution du sérum au dixième, et on multiplie le résultat trouvé par dix.

- Transaminases glutamo pyruviques :

On utilise un millilitre de substrat tamponné (alanine + acide alpha céto-glutarique) que l'on laisse incuber cinq minutes au bain marie à 37° centigrades. On ajoute un millilitre de DPNH et on laisse vingt minutes à la température du laboratoire.

On ajoute dix millilitres de soude 0,4 N. On attend cinq minutes et on lit les résultats au photomètre.

Si le taux des transaminases glutamo pyruviques est supérieur à 125 unités, on recommence avec une dilution du sérum au dixième et on multiplie par dix le résultat trouvé.

4 - INTERPRETATION

Avec cette technique, les valeurs exprimées en unités par millilitre sont les suivantes :

Transaminases glutamo oxalo acétiques :

Valeur normale comprise entre 8 et 40 unités/ml,

Valeur moyenne : 22 unités/ml

Valeurs limites : 41 à 50 unités/ml.

Transaminases glutamo-pyruviques :

Valeur normale comprise entre 5 et 30 unités/ml

Valeur moyenne : 16 unités/ml

Valeurs limites : 31 à 45 unités/ml

REVUE DE LITTERATURE

1 - En 1930, JOLIFFE le premier démontra que la fonction hépatique était perturbée chez les malades ayant une défaillance cardiaque congestive, et que ces fonctions pouvaient redevenir normales après un épisode de décompensation de la maladie, lors d'une rémission.

2 - En 1951, SHERLOCK et WHITE essayèrent d'établir un rapport entre les altérations des tests hépatiques et la présence de nécrose centro lobulaire, lors de biopsies hépatiques par aspiration et d'examen anatomo pathologiques chez des malades atteints de défaillance cardiaque congestive.

L'étude a porté sur 50 malades ayant des défaillances cardiaques congestives d'origine variables. Les signes cliniques communs à tous ces cas, sont : pression jugulaire élevée, râles crépitants des bases pulmonaires, hépatalgie et oedèmes périphériques.

A partir de ces biopsies, SHERLOCK a établi une classification dans l'évolution des nécroses centro lobulaires.

Ainsi, le foie de type I comprend des changements hépatocellulaires seulement autour de la veine centro lobulaire.

Le foie de type II présente une extension de la nécrose cellulaire à environ 1/3 du lobule à partir de la veine centrale.

Le foie de type III met en évidence la disparition de toute architecture cellulaire, dans un espace supérieur au 1/3 du lobule.

Cette classification permet de suivre nettement l'évolution de la défaillance cardiaque congestive avec son retentissement sur le foie.

SHERLOCK rapporte ainsi le cas d'un homme de 55 ans, hospitalisé pour une défaillance cardiaque d'origine hypertensive.

Lors de son entrée à l'hôpital, le taux de bilirubine sanguine est de 3 mg par 100 ml de sérum et la rétention de la BSP est de 36 % à la quarante cinquième minute.

La biopsie hépatique montre une désorganisation lobulaire de type II, avec en certains endroits, présence de petites zones hémorragiques, de capillaires sinusoides distendus, et de colonnes de cellules hépatiques rétrécies. Il n'y a pas de stéatose. Les espaces portes sont normaux. La trame réticulée est normale; il y a seulement quelques ébauches de condensations fibreuses.

Treize jours plus tard, l'état clinique du malade ne s'améliorant pas, une seconde biopsie hépatique est pratiquée et montre un foie de type III, avec une désorganisation cellulaire étendue aux 2/3 du lobule et des hémorragies nombreuses. Le malade meurt 5 jours plus tard.

SHERLOCK présente le cas d'un homme de 59 ans, bronchitique chronique de longue date et emphysémateux. Il est hospitalisé pour une défaillance cardiaque congestive d'origine pulmonaire.

A son entrée à l'hôpital, le taux de bilirubine sanguine est de 3 mg par 100 ml de sérum, le taux de l'albumine est à 2,2 g. par 100 ml de sérum et le taux de globuline est de 4,2 g. par 100 ml de sérum, la rétention de la BSP est de 43 % à la quarante cinquième minute.

La saturation en oxygène du sang artériel est de 48 p. cent.

Une première biopsie effectuée met en évidence une congestion avec nécrose centro lobulaire; les cellules hépatiques contiennent un pigment brun verdâtre; il existe une condensation centro lobulaire de réticuline avec apparition d'un nouveau tissu de connexion. Il s'agit d'une cirrhose cardiaque débutante.

Les tests hépatiques s'améliorent après un traitement de quelques jours. Le taux de bilirubine est de 0,5 mg par 100 ml de sérum; le taux de sérum albumine à 4,1 mg pour 100 ml de sérum et le taux de globuline à 3,3 mg pour 100 ml de sérum; la rétention de la BSP est de 10 % à la quarante cinquième minute.

Une seconde biopsie faite six mois après la première, montre que les aires nécrotiques sont remplacées par du tissu collagène, avec inclusion de quelques cellules pigmentées. Il n'y a pas de formations réticulées nouvelles.

Il y a donc eu formation de cirrhose hépatique, mais en dehors des poussées aiguës de défaillance cardiaque, elle demeure muette.

3 - En 1956, KILLIPS et PAYNE, à l'hôpital de New York étudièrent pendant 30 mois, le taux de transaminases sériques au cours des défaillances cardiaques.

Dix sept malades subirent de nombreux examens et il fut découvert des taux de SGOT supérieurs à 500 unités. Ces patients ne présentaient aucune atteinte hépatique ni vésiculaire antérieure à leur actuelle maladie.

Onze de ces malades furent hospitalisés avec un infarctus aigu du myocarde, les six autres avec une défaillance cardiaque.

Tous présentèrent au cours de l'hospitalisation un choc et tous, sauf un, eurent une défaillance cardiaque droite.

Le tableau n°1, permet de connaître chaque cas et de noter diverses constatations :

- plus le taux des SGOT est élevé et plus sombre semble le pronostic évolutif de la maladie. Deux malades seulement survécurent sur dix, ayant un taux de SGOT supérieur à 700 unités, tandis que cinq malades sur sept survécurent; ils avaient un taux de SGOT entre 500 et 700 unités.

- il semble exister un rapport entre la présence d'un choc et le taux élevé des transaminases.

- en outre, il semble exister un rapport entre la présence d'une défaillance cardiaque droite et le taux des transaminases. Cette défaillance droite peut, d'ailleurs, avoir diverses origines; complication d'un infarctus du myocarde, d'une arythmie.

- en même temps qu'une élévation du taux des SGOT, on remarque une élévation du taux de la bilirubine sanguine et une chute du taux de prothrombine.

- après un taux maximum, les transaminases, lorsque l'évolution de la maladie est favorable, reviennent à un niveau normal en quelques jours.

Lorsque les malades moururent, les autopsies furent faites. KILLIP rapporte ainsi huit cas consignés dans le tableau n°2. Chez les huit malades autopsiés, il existe une nécrose centro lobulaire hépatique. Quatre des autopsies montrèrent en outre, la présence d'un infarctus du myocarde. Il n'existe pas d'autre nécrose organique.

Les coupes de foie furent classées suivant les degrés d'effondrement de l'architecture centrale, la disparition des limites cellulaires hépatiques, et la présence de nodules de régénération.

Par exemple, pour les malades H.S., A.T. et D.O., où le taux maximum des SGOT fut atteint 24 heures avant la mort, KILLIP a noté la présence d'une importante nécrose des cellules hépatiques, avec conservation de quelques cordons cellulaires intacts.

Les malades W.D. et W.J. qui eurent des SGOT très élevés 10 jours avant leur mort, avaient des cellules hépatiques centrales désintégrées, avec un stroma central comprimé, des espaces centraux infiltrés de leucocytes polynucléaires, de débris de protéines, de globules rouges, de noyaux isolés, ainsi qu'une prolifération fibroblastique.

Le malade R.L. présentait au sein de la nécrose centrale, un début de régénération cellulaire autour des veines, constitué par des cellules à grand noyau double et clair à cytoplasme pâle et tacheté;

Les malades W.D. et I.K. et L.G. avaient une atrophie cellulaire centrale avec une fibrose, associées à une nécrose récente correspondant sans doute aux différentes attaques de défaillance cardiaque.

4 - En 1956, CHINSKY, SCHMAGRANOFF et SHERRY rapportaient quinze cas de malades ayant des arythmies et dont certains avaient des taux élevés de SGOT.

Par exemple, sept malades ayant des tachycardies ventriculaires entre 120 et 160 battements par minute, avaient des taux de SGOT presque normaux alors que les huit autres, qui avaient un rythme compris entre 200 et 250 battements par minute, avaient un taux de SGOT supérieur à 750 unités.

Les autopsies ne mirent pas en évidence d'infarctus du myocarde chez les différents malades, mais au niveau du foie, il existait une nécrose centro lobulaire étendue.

CHINSKY a, en outre, étudié le taux des transaminases chez des malades ayant un oedème aigu du poumon. Le rapport comporte seize malades, sans infarctus du myocarde.

Douze malades ont une activité SGOT normale, trois ont un taux de SGOT légèrement pathologique. Un seulement a un taux de SGOT très élevé, mais il s'agit d'un malade qui présente une fibrillation auriculaire.

5 - En 1957, LIEBERMANN, LASKY et DULKIN ont rapporté quatorze cas de malades ayant des défaillances cardiaques droites de gravité variable.

Aucun malade ne présente de signe d'infarctus du myocarde.

- Onze de ces malades c'est-à-dire 78,6 % ont des SGOT dont le taux maximum est voisin de 40 unités, soit un taux normal. Pour-tant, lors de l'amélioration de l'épisode de défaillance, trois de ces malades eurent une chute graduelle du taux des SGOT d'environ 15 unités.

Deux des malades, par exemple, qui avaient un taux de SGOT à 38 unités, le virent revenir au voisinage de 20 unités en trois jours

Cas	Diagnostic clinique	Défaillance cardiaque droite	Hypotension avant le dosage des SGOT		Tau max. SGOT KAR
			Sévérité	Durée	
W. T.	Hypertension cardio vasculaire Infarctus aigu Défaillance cardiaque congestive Dissection aortique	+++	++	?	6570
D. O.	Infarctus aigu	+++	+++	24 h	3850
W. D.	Coeur rhumatismal Défaillance cardiaque congestive	+++	+++	32 h	1912
H. S.	Hypertension cardio vasculaire Arythmie. Défaillance cardiaque congestive	+++	+++	8 h	1588
C. L.	Infarctus aigu	+	+	12 h	1256
I. R.	artéro-sclérose Antécédent d'infarctus Défaillance cardiaque congestive	+	+	?	954
R. L.	Infarctus aigu	+	+	24 h	870
N. S.	Hypertension cardio vasculaire Infarctus aigu	+	+	14 h	760
A. T.	Infarctus aigu	+	+++	8 h	736
A. G.	Artéro sclérose	+	+++	8 h	754
J. G.	Coeur rhumatismal Défaillance cardiaque congestive	+++	+	6 h	653
L. G.	Infarctus	+	+	6 h	568
H. P.	Coeur rhumatismal Défaillance cardiaque congestive	+++	+	6 h	534
E. K.	Hypertension cardio vasculaire Infarctus aigu	+	+++	8 h	550
D. D.	Infarctus aigu	+	+	6 h	546
W. S.	Infarctus aigu	+	+	?	526
W. L.	Infarctus aigu	+	+	8 h	524

TABLEAU 1

cependant que le troisième malade, montrait une chute de SGOT de 29 unités à 23 unités, puis à 13 unités.

- Trois malades, c'est-à-dire 21,4 % ont des taux de SGOT supérieurs à 40 unités.

6 - En 1958, SHIELDS et SHANNON, rapportent des cas de 29 malades ayant des taux de SGOT supérieurs à 400 unités. Nous ne rapportons pas huit cas dans lesquels les malades avaient une atteinte hépatique primaire.

Les 21 malades restants ont été classés par SHIELDS et SHANNON en trois groupes.

Le groupe 1 comprend trois malades, ayant une hépatomégalie congestive, sans signe d'infarctus du myocarde. Les taux moyens des SGOT sont de 1510 unités. Le taux de mortalité de ce groupe fut de 33 pour 100.

Le malade n°1 (A.G.) qui mourut, fut admis à l'hôpital avec défaillance cardiaque congestive, oedème pulmonaire, état de choc, oedèmes périphériques et importante hépatomégalie. L'autopsie révéla une nécrose hépatique centro lobulaire avec des signes de congestion passive, une insuffisance mitrale et aortique. Il n'y avait aucun signe d'infarctus, ni cardiaque, ni pulmonaire.

Un second malade de ce groupe (V.S.) était traité pour une défaillance cardiaque congestive d'origine rhumatismale. Le taux de SGOT était de 830 unités, ce malade mourut lors d'une intervention valvulaire aortique. L'autopsie montra un foie ayant des dilatations veineuses centrales et atrophie des zones centrales par compression. Il n'y avait aucun signe histologique d'infarctus du myocarde.

Neuf malades ont été classés dans le groupe II. A l'examen clinique et à l'électrocardiogramme, ces malades ont un infarctus du myocarde auquel est associé une congestion passive du foie. Le taux moyen des transaminases SGOT chez ces malades est de 889 unités; la mortalité dans ce groupe fut de 67 p. 100; elle atteint surtout les malades ayant eu un choc.

Dans le groupe III, sont classés neuf malades ayant à l'examen clinique et à l'électrocardiogramme, des signes d'infarctus du myocarde; il n'existe cliniquement aucune anomalie hépatique.

Le taux moyen des transaminases SGOT est de 482 unités. Dans ce groupe, le taux de mortalité fut de 11 pour 100.

Le malade n°16 (S.K.) qui fut autopsié, avait un infarctus récent avec perforation septale inter ventriculaire; le foie était de taille normale, sans signe de congestion.

De cette étude de malades, il ressort que la congestion hépatique aiguë peut élever le taux des transaminases SGOT; le taux des transaminases est très élevé (voisin de 3000 unités) quand il existe une importante nécrose hépatique centro lobulaire.

Chez les malades ayant un infarctus du myocarde non compliqué, le taux moyen des transaminases est voisin de 482 unités.

Si cet infarctus du myocarde se complique d'une congestion hépatique, le taux moyen des transaminases est beaucoup plus élevé et voisin de 1042 unités.

En conséquence chez les malades qui ont un infarctus du myocarde diagnostiqué, et qui ont un taux de transaminases élevé (supérieur à 500 unités) il faut suspecter un trouble hépatique surajouté.

En outre, un taux élevé des transaminases chez un malade ayant un infarctus du myocarde, associé à une congestion hépatique est un très mauvais élément de pronostic pour l'évolution de la maladie.

7 - BANG, IVERSEN et TOBIASSEN, en 1959 ont démontré que le taux des SGOT était le reflet d'une nécrose hépatique centro-lobulaire.

Leur étude a porté sur 31 malades; les transaminases ont été dosées une à deux fois par jour, pendant toute l'évolution de la maladie et jusqu'à la mort. En outre, des biopsies hépatiques au trocard ont été faites immédiatement après la mort, et les autopsies eurent lieu douze à trente six heures après ces prélèvements.

Les degrés de modifications du parenchyme hépatique ont été classés comme il suit :

- Groupe I : . . . Parenchyme hépatique sans nécrose.
- Groupe 2 : + Parenchyme hépatique avec nécrose centro lobulaire éparpillée : Une à deux lésions nécrotiques par centimètre carré de foie.
- Groupe 3 ++ Parenchyme hépatique avec nécrose centro lobulaire étendue, au moins au quart du lobule et au plus, à sa presque totalité.
- Groupe 4 +++ Extension de la nécrose cellulaire à la totalité du lobule.

Cette nécrose cellulaire, au terme de son évolution est associée à une importante infiltration de polynucléaires. Pour éviter toute confusion avec les changements hépatiques survenant post mortem, les zones hépatiques avec hémorragies interstitielles sans nécrose définie, et sans infiltration de polynucléaires, ne figurent pas dans cette classification.

Malade	Nbre de jours entre le taux max. des SGOT et la mort	DECOUVERTE D'AUTOPSIE Diagnostic et lésions viscérales constatés à l'autopsie	F O I E
W. T.	10 jours	Artéro sclérose - Hypertension cardio-vasculaire Infarctus récent - Hypertrophie ventriculaire gau- che - Dissection aortique récente.	Nécrose centrale aiguë
D. O.	24 heures	Artéro sclérose - Hypertension cardio vasculaire Infarctus récent - Hypertrophie ventriculaire gau- che - Sclérose glomérulaire intercapillaire - Né- crose pancréatique minime.	Nécrose centrale aiguë
W. D.	8 jours	Coeur rhumatismal - Hypertrophie ventriculaire gauche et droite - Sténose aortique et mitrale - Insuffisance aortique et tricuspidiennne	Nécrose centrale aiguë Fibrose centrale
H. S.	24 heures	Hypertrophie ventriculaire gauche - Artéro sclé- rose avec fibrose myocardique - Hypertension cardio vasculaire - Cholécystite et lithiase biliai- re.	Nécrose centrale aiguë
I. R.	3 heures	Artéro sclérose - Infarctus ancien - Hypertrophie ventriculaire droite et gauche	Nécrose centrale aiguë Fibrose centrale.
R. L.	15 jours	Infarctus récent - Artéro sclérose - Infarctus ré- naux.	Nécrose centrale récente avec régéné- ration
A. T.	24 heures	Artéro-sclérose - Infarctus	Nécrose centrale aiguë
A. G.	24 heures	Artéro-sclérose - Hypertrophie ventriculaire droi- te et gauche.	Nécrose centrale aiguë. Fibrose centrale

TABLEAU 2 - CIRCULATION
(KILLIP et PAYNE)

BANG et ses collaborateurs ont ainsi établi diverses catégories de malades en se basant sur le degré de nécrose hépatique centro lobulaire. Il est à noter que dans ce rapport, les auteurs utilisent comme unité SGOT, la micromole d'acide oxalo-acétique par millilitre et par heure. Le taux normal de SGOT est voisin de 3 micromoles d'acide oxalo-acétique par millilitre et par heure.

Ainsi BANG rapporte les cas de deux malades :

- le premier est un homme de 49 ans, atteint depuis six ans d'une hypertension, et depuis quatre ans, d'une défaillance cardiaque.

Lors de son admission, il est atteint d'un oedème aigu du poumon. Il n'a aucun antécédent de douleur thoracique. A l'électrocardiogramme, le rythme cardiaque est sinusal, avec quelques extra systoles auriculaires et ventriculaires.

Les examens biologiques montrent un indice ictérique élevé, un test au thymol perturbé, et un taux de SGOT qui évolua de la manière suivante :

- 12eme heure : 50 micromoles d'acide oxalo-acétique, par millilitre,
- 24eme heure : 62 micromoles d'acide oxalo-acétique et par heure,
- 36 eme heure : 24 micromoles d'acide oxalo-acétique et par heure,
- 48eme heure : 24 micromoles d'acide oxalo-acétique et par heure.

Le taux normal est égal à 2 micromoles d'acide oxalo-acétique par millilitre et par heure.

Le malade mourut au bout de 48 heures d'hospitalisation.

L'autopsie révéla :

- un infarctus du myocarde postérieur récent,
- une congestion hépatique sévère avec hémorragies interstitielles intra lobulaire, dissociation des travées cellulaires et nécrose extensive centro lobulaire.

- Le second malade est un homme de 69 ans, qui fut hospitalisé pour un oedème aigu du poumon.

L'électrocardiogramme montra une fibrillation auriculaire.

Le taux des SGOT s'éleva progressivement, passant de 42 micromoles à la douzième heure, à 46 micromoles à la vingt qua-

trième heure, puis baissa à 38 micromoles à la soixante douzième heure, puis à 14 micromoles.

Le malade mourut le troisième jour de l'hospitalisation dans un état de choc important. L'autopsie montra :

- une hypertrophie ventriculaire droite et gauche,
- une dilatation auriculaire gauche.

Il n'y avait pas d'infarctus du myocarde. A droite, une embolie pulmonaire était présente, ainsi que deux petits infarctus pulmonaires. Le foie était congestif, avec à l'histologie présence de lésions de nécrose centro lobulaire.

D'après les auteurs :

Chez le premier malade ayant un infarctus du myocarde, le taux de SGOT résulte plus des dommages hépato cellulaires que de l'infarctus.

Chez le second malade, n'ayant pas d'infarctus du myocarde, mais ayant deux infarctus pulmonaires de petite taille, le taux de SGOT est dû à la nécrose hépatique cellulaire.

8 - FRAGGE, KOPPEL et IGLAUER en 1960, rapportent les cas de 15 malades.

Cinq malades (groupe A) présentaient une défaillance ventriculaire gauche périphérique, mais n'avaient pas d'hépatomégalie. Le taux des SGOT chez ces malades était compris entre 60 et 90 unités. Un seul malade avait des séquelles électrocardiographiques d'infarctus du myocarde ancien.

Aucun malade ne présentait de signe récent d'infarctus du myocarde. Deux malades avaient une atteinte cardiaque d'origine athéromateuse avec insuffisance coronarienne.

Ainsi dans ce groupe, est-il très difficile d'éliminer un infarctus du myocarde minime et sans traduction électrocardiographique, qui serait responsable de l'élévation des transaminases SGOT.

Six malades (groupe B) avaient une défaillance cardiaque droite et gauche, combinées avec congestion pulmonaire, oedèmes périphériques et hépatomégalie. Le taux des transaminases chez ces malades variait entre 53 et 119 unités. Quatre de ces malades avaient un oedème aigu du poumon et une défaillance cardiaque chronique avec aggravation récente des signes cliniques.

Dans cette série, deux malades avaient une insuffisance coronarienne, qui pourrait justifier à elle seule la présence d'un infarctus passé inaperçu et l'élévation du taux des SGOT.

Groupe	Numéro	Initiales	Age	Diagnostic final	Etat du foie	Cause de la défaillance hépatique.	Choc	Nbre j. avant dos SCOT	SCOT (u. par l. de sérum)	Evolution	Autopsie
I	1	A. G.	45	Atteinte cardiaque rhumatismale. Oedème aigu du poulmon. Ulcère duodénal	Hépatomégalie 3 cm au dessous du rebord costal droit.	Congestion hépatique	+	2	3000 unités	Mort	Nécrose hépatique centro lobulaire. Insuffisance mitrale et cardiaque d'origine rhumatismale. Pas d'infarctus.
	2	V. S.	39	Atteinte cardiaque rhumatismale. Oedème aigu du poulmon.	Hépatomégalie 3 cm au dessous du rebord costal droit.	Congestion passive	0	4	830 unités 11e jour: 75	Rémission	
	3	W. H.	80	Hypertension artérielle - Oedème aigu du poulmon.	0	Congestion hépatique	0	2	700 unités 200	-	
II	4	M. G.	75	Infarctus du myocarde	Hépatomégalie 2 cm au dessous du rebord costal droit.	Congestion passive	+	2	1er j : 485 2e j : 245 3e j : 80	Mort	0
	5	A. S.	69	Infarctus du myocarde	Sensibilité épigastrique et du quadrant supérieur droit.	Congestion passive	0	1	1er j : 65 2e j : 650 3e j : 535	-	0
	6	R. G.	71	Infarctus du myocarde Oedème aigu du poulmon	Hépatomégalie 2 cm	Congestion hépatique	+	1	1er j : 1200 2e j : 2050 3e j : 1350		0
	7	A. D.	82	Infarctus du myocarde Oedème aigu du poulmon	3 cm au dessous du rebord costal droit	Congestion	+	2 jours	1000 unités	Mort	
	8	L. S.	71	Infarctus du myocarde Oedème aigu du poulmon	3 cm au dessous du rebord costal droit.	Congestion passive	0	1 j.	1er j : 72 2e jour : 510 3e j : 420 4e jour : 250	Rémission	
	9	B. R.	76	Infarctus du myocarde Oedème aigu du poulmon	4 cm au dessous du rebord costal droit.	Congestion passive	+	1 j	1er j : 130 2e j : 320 3e j : 000	Mort	Infarctus antéro-septal. Congestion hépatique massive

II	10	L. G.	63	Infarctus du myocarde Oedème aigu du poulmon	Douleur épigas- trique et sensibi- lité hépatique	Congestion passive	+	3	4e j : 700 1er j : 430 2e j : 270 3e j : 40	Rémission	
	11	I. K.	61	Infarctus du myocarde Oedème aigu du poulmon	Douleur épigas- trique et sensibi- lité hépatique	Congestion passive	0	1	1er j : 152 2e j : 700 3e j : 1150 4e j : 400	Mort	
	12	H. S.	68	Infarctus du myocarde	1 cm au dessous du rebord costal droit, légèrement douloureux	Congestion passive	+	1	1er j : 38 2e j : 800 3e j : 520 4e j : 46	Rémission	
	13	R. S.	55	Infarctus du myocarde	Normal		0	1	675 580	Rémission	
	14	H. P.	52	Infarctus du myocarde	Normal		+	1	550 400-60	Rémission	
III	15	W. S.	72	Infarctus du myocarde	Normal	-	0	1	480-170-83-21	Rémission	
	16	S. K.	82	Infarctus du myocarde	Normal	-	+	2	300-480-108	Mort	Infarctus antéro- septal avec perfo- ration septale Foe normal
	17	H. K.	69	Infarctus du myocarde	Normal	-	0	2	400	Rémission	
	18	C. C.	44	Infarctus du myocarde	Normal	-	0	2	495-260-84-42	Rémission	
	19	H. T.	63	Infarctus du myocarde	Normal	-	0	2	210-225-400 320	Rémission	
	20	T. B.	69	Infarctus du myocarde	Normal	-	0	1	180 425-200	Rémission	
	21	S. H.	54	Infarctus du myocarde	Normal	-	0	1	375-430-350	Rémission	

TABLEAU 3 - SHIELDS et SHANNON - American Journal of the Medical Sciences)

Groupes	Diagnostic	Nb. de cas	Taux moyen des SGOT	Taux limites des SGOT	Nb de morts	% de morts
I	Congestion hépatique aiguë sans hépatite ni infarctus du myocarde	3	1510 u.	700 à 3000 u.	1	33
II	Infarctus du myocarde avec évidence clinique de foie congestif.	9	886 u.	430 à 2050 u.	6	67
III	Infarctus du myocarde aigu sans congestion hépatique	9	432 u.	400 à 675 u.	1	11

TABLEAU 4 - SHIELDS et SHANNON
(American Journal of the Medical Science)

Degré de nécrose centro-lobulaire	Nombre de cas	Taux moyen des SGOT (en micro- moles/ml/h)
I - MALADES AVEC INSUFFISANCE CARDIAQUE		
⋮	2	2,1
+	1	7,6
++	3	12,7
+++	4	27
II - MALADES SANS TROUBLE CARDIAQUE		
⋮	6	3
+	2	5,9
++	0	
+++	0	
III - MALADES AYANT UN INFARCTUS DU MYOCARDE		
a) SGOT < 15		
⋮	0	
+	3	1,4
++	2	8,1
+++	1	10,2
b) SGOT > 15		
⋮	0	
+	0	
++	2	18,6
+++	5	49,4

TABLEAU 5

BANG, IVERSEN, TOBIASSEN (Acta Medica Scandinavia)

Les quatre autres malades ont, semble-t-il une élévation des SGOT due à l'atteinte hépatique.

Le groupe C comprend deux malades ayant une défaillance cardiaque droite secondaire à un emphysème pulmonaire chronique. Le taux des transaminases variait entre 58 et 515 unités. Ces deux malades avaient une défaillance cardiaque chronique, qui s'était exacerbée récemment lors d'une poussée d'insuffisance pulmonaire.

Le cas du malade C.P. est particulièrement intéressant à étudier.

C'est un homme de 57 ans, hospitalisé le 2 février 1959, dans un état confus et avec une très importante cyanose. Depuis 20 ans, ce fumeur (il consommait un paquet de cigarettes par jour) toussait et expectorait chaque jours 120 cc de mousse jaunâtre.

En 1942, lors de son service militaire, le diagnostic d'asthme avait été fait.

Depuis plusieurs années, sa respiration était courte et récemment une dyspnée s'était installée lorsqu'il marchait.

Une semaine avant son admission à l'hôpital, il avait commencé à tousser plus fréquemment et était très somnolent. Quelques jours après, il était dans le coma.

Dans ses antécédents, il n'y avait pas de douleur thoracique, pas de pleurésie ni de pneumonie.

A son entrée, le malade était comateux et cyanosé. Le pouls était à 100 pulsations par minute; la température était à 37°7 C, la tension artérielle était à 100,mm pour la maxima et 7 mm pour la minima. La peau était chaude et moite, les conjonctives étaient injectées, les jugulaires étaient turgescents. Le diamètre antéro-postérieur du thorax était augmenté, avec un mouvement paradoxal du rebord costal inférieur. La respiration était de type costal, avec assistance des muscles respiratoires accessoires. La percussion révéla un tympanisme des bases pulmonaires surtout postérieur. La radiographie révéla une notable diminution de l'ascension diaphragmatique.

De gros râles étaient présents à l'auscultation pulmonaire avec perception d'un sifflement expiratoire. Il existait un éréthisme cardiaque visible sur l'épigastre; l'auscultation cardiaque mit en évidence des bruits très intenses, mais il n'y avait aucun souffle. Le foie était palpable (8 cm au dessous du rebord costal droit) dur et sensible. La rate n'était pas perceptible. Les chevilles étaient gonflées par un oedème. Un "flapping tremor" existait à la dorsiflexion des mains. Les réflexes ostéotendineux étaient exagérément vifs. Un signe de BABINSKI droit fut découvert, mais disparut après 48 heures.

Les examens complémentaires révélèrent : une polyglobulie importante, une hypercapnie, des transaminases SGOT à 515 unités, un taux de prothrombine à 38 p.100. Une culture pratiquée sur des crachats montra la présence de pneumocoques. La radiographie thoracique visualisa un emphysème diffus avec infiltration du lobe inférieur gauche.

L'électrocardiogramme montra une onde P pointue en D_{II}, D_{III} et A_{VF} avec rotation horaire.

Un traitement fut institué, comprenant : digitaliques, antibiotiques, diurétiques et broncho-dilatateurs, ainsi qu'une oxygénothérapie intermittente avec pression positive toutes les deux heures.

Une nette amélioration se produisit chez ce malade; le taux des transaminases baissa progressivement. De 515 unités le premier jour, il chuta à 156 unités le deuxième jour, 96 unités le troisième jour, 75 unités le septième jour et 51 unités le huitième jour, 21 unités le quinzième jour.

Les perturbations hépatiques disparurent, le taux de prothrombine était à 80 p.100 le onzième jour et l'élimination de la BSP était meilleure.

Le onzième jour, une biopsie hépatique montra une dégénérescence centro lobulaire avec un engorgement des capillaires sinusoides; il n'y avait aucun signe de cirrhose ni d'hépatite.

Le malade peut bientôt reprendre ses activités, la dyspnée ayant totalement disparue. Ainsi, chez ce malade, n'existe-t-il aucune autre cause à l'élévation du taux des transaminases que l'atteinte hépatique centro lobulaire consécutive à la défaillance cardiaque droite.

9 - RICHMANN, en 1961, a propos de nombreuses observations, a étudié les modifications des tests fonctionnels hépatiques, et principalement les taux des enzymes sériques dans l'insuffisance cardiaque congestive.

L'étude de RICHMANN a porté sur 175 malades atteints de défaillance cardiaque d'origine diverses; défaillance d'origine athéromateuse, par hypertension cardio-vasculaire : coeur rhumatismal, coeur pulmonaire chronique, péricardite constrictive, malformations congénitales, atteintes valvulaires, sclérodermie et syphilis. Les malades ayant eu un infarctus du myocarde ou un infarctus pulmonaire, sont éliminés de cette étude.

Ces malades sont classés en deux catégories :

- atteinte cardiaque droite aiguë ou atteinte cardiaque droite chronique, suivant la durée et la sévérité de la décompensation.

Malade	Diagnostic	Electrocardiogramme	Durée de la défaillance	Congestion pulmonaire	Hépatomégalie	Oedèmes péri- phériques	1er j.	Transaminases (unités par litre de sérum)				
								2e j	3e j	4e j	5e j	15e j
			GROUPE A : Défaillance ventriculaire gauche									
N. D.	Défaillance cardiaque congestive d'étiologie X	Inversion de T	Aiguë	++++	0	0	61	34				
P. M.	Hypertension artérielle	Tachycardie sinusale bas voltage de QRS	Aiguë	++++	0	0	69					
W. S.	Défaillance cardiovasculaire d'origine hypertensive	Hypertrophie ventriculaire gauche. Ischémie sus endocardite avec infarctus possible	Aiguë	++++	0	0	69	91				28
C. H.	Athéro sclérose	0	Aiguë	++++	0	0	60		33			
M. R.	Athéro sclérose	0	Aiguë	++++	0	0	59	20		9		
			GROUPE B - Défaillances droite et gauche combinées									
E. F.	Athéro sclérose et défaillance cardiovasculaire d'origine hypertensive	Inversion de T Dépression de ST en AVL	Aiguë	++++	0	++	45	45	82			
C. P.	Lésion cardiaque rhumatismale	Fibrillation auriculaire bloc de branche droit	Chronique et aiguë	++	4cm	0	94	36	28			
W. H.	Athéro sclérose	Dépression de ST en V3 à V6	Aiguë	++++	6 cm	++	110	25				
G. J.	Athéro sclérose	Bloc de branche gauche	Chronique et aiguë	++	4 cm	++++	74					
L. S.	Athéro sclérose	T. inversée	Aiguë	++++	6 à 8 cm	0	115					
W. B.	Athéro sclérose	Hypertrophie ventriculaire gauche	Aiguë	++++	2 à 4 cm	0	58	53				
			GROUPE C - Défaillance cardiaque droite									
C. K.	Défaillance pulmonaire chronique	Modifications non spécifiques. Rotation horaire	Aiguë et chronique	0	0	0	58					
C. P.	Coeur pulmonaire chronique	Rotation horaire, onde pulmonaire P	Aiguë	0	6 à 8 cm	0	555		150	96	110	21

TABLEAU 6 - FRAGGE et KOPPEL et IGLAUER
(Annals of Internal Medicine)

- accès aigu, si les signes cliniques durent depuis plus de 40 jours et s'aggravent rapidement, ou s'il s'agit d'un premier épisode, ou s'il s'agit de l'aggravation brutale d'une maladie jusqu'ici contrôlée.

- atteinte chronique, si la maladie est ancienne, et qu'il n'y a pas eu d'aggravation pendant les deux semaines précédentes.

Les signes cliniques sont retrouvés avec une plus grande fréquence et une plus grande sévérité chez les malades aigus que chez les malades chroniques.

	Malades aigus	Malades chroniques
- Hépatomégalie	99 %	95 %
- Augmentation de la hauteur hépatique. (supérieure à 5 cm sur le rebord costal droit)	57 %	49 %
- Oedèmes périphériques	77 %	71 %
- Epanchement pleural	25 %	17 %
- Splénomégalie	20 %	22 %
- Ascite	7 %	20 %

Chez ces malades, les tests fonctionnels hépatiques sont perturbés et surtout ceux mettant en évidence les signes de destruction cellulaire (dosage des transaminases SGOT et SGPT).

- Les transaminases SGOT sont élevées chez 33 p. 100 des malades étudiés, avec un taux maximum pour les malades en phase aiguë (43 p. 100) alors que seulement 5 % des malades chroniques ont cette élévation.

Chez 45 malades, il a été trouvé des taux de transaminases SGOT entre 40 et 80 unités, avec un maximum à 1.250 unités. Les taux les plus élevés (entre 500 et 1.250 unités) ont surtout été retrouvés chez des malades aigus, dont l'atteinte cardiaque était due à une insuffisance tricuspидienne d'origine rhumatismale.

Il est à noter que l'amélioration de la maladie s'accompagne d'une chute progressive du taux des SGOT, chute rapide des deux premiers jours, et se poursuivant pendant trois à sept jours.

- Les transaminases SGPT ont un taux élevé chez 11 p. 100 des malades étudiés, surtout chez les malades aigus (15 p. 100) et peu chez les malades chroniques (3 p. 100).

Les taux sont compris entre 40 et 80 unités avec une élévation maximale jusqu'à 530 unités. L'élévation du taux des SGPT, en général, est parallèle à l'élévation du taux des SGOT, mais est moins importante.

Pour ces transaminases, comme pour les SGOT, la compensation de la maladie s'accompagne d'une chute du taux enzymatique, qui se poursuit quelques jours.

Ces élévations des taux de transaminases SGOT et SGPT, s'accompagnent en général, d'une élévation du taux de la bilirubine sanguine (31 p.100 des malades) ainsi que d'une diminution du taux du cholestérol.

Cholestérol total : diminution dans 46 p.100 des cas (49 % des malades aigus, 42 % des malades chroniques) avec taux minimal de 78 mg par litre trouvé chez les malades ayant un taux de transaminases très élevé.

Cholestérol estérifié : diminution dans 37 p.100 des cas (41 % des malades aigus, 31 % des malades chroniques) avec taux minimal de 59 mg par litre chez les malades ayant un taux de transaminases très élevé.

Lors des épisodes de compensation, le retour vers la normale du taux de cholestérol se fait en un mois environ pour les malades aigus, et plus lentement pour les malades chroniques.

Les autres tests hépatiques restent en général perturbés, qu'il s'agisse :

1) - des tests mesurant l'excrétion cellulaire : BSP (perturbé chez 80 % des malades) phosphatases alcalines (augmentées chez 10 % des malades).

2) - des tests de floculation : test au thymol anormal chez 2 % des malades - Test à la céphaline : anormal chez 19 % des malades.

3) - des tests mettant en évidence les troubles de synthèse hépatique :

- hyperglobulinémie : 51 % des cas,
- hypoalbuminémie : 30 % des cas,
- hypoprothrombinémie: 80 % des cas,
- chute du taux de cholinestérase : 48 % des cas,
- hyperglycémie, élévation de l'urée sanguine : 24 % des cas.

Les types d'altération des tests hépatiques sont les mêmes chez les malades aigus, que chez les malades chroniques, mais

dans le cas d'un malade aigu, le taux des SGOT et des SGPT est plus élevé que dans le cas d'un malade chronique.

L'étiologie de l'atteinte cardiaque joue un rôle très modéré sur l'altération des tests hépatiques; les malades ayant une maladie hypertensive ont de nombreux accès aigus et une élévation des transaminases importante; ceux ayant une atteinte cardiaque d'origine rhumatismale ont plus d'épisodes aigus sporadiques, qui atteignent surtout l'activité de biosynthèse du foie, avec tout de même un taux élevé des transaminases.

L'élévation du taux des transaminases semble parallèle à la sévérité et à la gravité de la défaillance droite, jugée sur l'augmentation de volume du foie, l'élévation de la pression veineuse, le reflux hépato jugulaire. Cette défaillance droite est d'ailleurs souvent associée à une défaillance cardiaque gauche, qui majore encore l'élévation du taux des transaminases.

Une activité transaminasique élevée peut être observée chez des malades ayant une défaillance gauche sévère, avec congestion pulmonaire, oedèmes, hypotension et cyanose, mais s'accompagnant toujours d'une défaillance droite, même minime.

Cinq malades ayant une activité SGOT supérieure à 200 unités ont été observés. Trois avaient de toute évidence, un oedème pulmonaire, une congestion avec cyanose due à une défaillance gauche par atteinte mitrale. Deux malades n'avaient pas de signe de cyanose, ni de surcharge pulmonaire clinique, ni post mortem à l'autopsie.

Sur 25 malades, ayant une activité SGOT entre 40 unités et 200 unités, cinq avaient un oedème aigu du poumon, les autres, aussi bien à l'examen clinique qu'à l'examen radiologique, n'avaient d'atteinte pulmonaire.

De tout cela, on peut donc conclure que :

1) - Dans la défaillance cardiaque congestive, tous les tests hépatiques sont perturbés.

2) - Ils le sont d'autant plus qu'il s'agit d'un malade aigu, et le retour à la normale des tests hépatiques se fait, en général, lentement lors d'un épisode de compensation de la maladie.

3) - Le taux des transaminases est élevé surtout chez les malades aigus, atteints de défaillance cardiaque droite (souvent d'ailleurs associée à une défaillance cardiaque gauche).

4) - Le taux des transaminases est proportionnel à la gravité de l'accès, et indépendant de l'étiologie de la maladie.

Des examens anatomo-pathologiques ont été effectués chez 60 malades. 40 malades dont la maladie évoluait sur un mode aigu et 5 malades dont la maladie évoluait sur un mode chronique. En outre, trois biopsies ont été faites.

Les résultats mettent en évidence des lésions hépatiques chez tous les malades aigus, à type d'hyperhémie, de congestion centrolobulaire avec dilatation des sinusoides, et chez 50 % d'entre eux, existait une importante nécrose centro lobulaire avec des cellules à noyaux picnotiques, segmentés, et présence de globules rouges et de polynucléaires.

Sept malades ayant une importante nécrose centro lobulaire, avaient un taux de SGOT très élevé. Ils étaient tous atteints de défaillance cardiaque droite d'un sévère degré de gravité. Pour trois malades, il s'agissait d'une première manifestation clinique, tandis que pour les autres, il s'agissait d'une poussée aiguë de défaillance chronique.

Seulement, trois malades avaient aussi une défaillance cardiaque gauche avec oedème aigu du poumon.

Un seul malade, quelques heures avant sa mort avait présenté des signes de choc importants. Les malades qui avaient une défaillance cardiaque droite, sans élévation du taux des transaminases, ne présentaient pas à l'autopsie de signe de nécrose hépatique centro lobulaire.

Les malades ayant une défaillance cardiaque chronique et n'ayant pas d'élévation du taux des transaminases, ne présentaient pas non plus de nécrose hépatique centro lobulaire. Il existait seulement un degré variable de fibrose, habituellement centro lobulaire, avec parfois enveloppement des espaces péri portaux et quelquefois une légère congestion centro-lobulaire.

Les malades, décédés d'un épisode aigu de leur maladie chronique présentaient les mêmes signes de fibrose et de congestion.

Ainsi, semble-t-il exister un étroit rapport entre la présence de nécrose hépatique centro lobulaire et l'élévation du taux des transaminases.

10 - LOGAN en 1962, a décrit trois cas de défaillance congestive dus d'abord à une sténose aortique. Chacun d'eux simulait cliniquement et biologiquement une hépatite virale. Le dosage des transaminases SGOT était supérieur à 1.000 unités. Dans deux cas, le diagnostic d'hépatite virale avait été fait avant la mort, mais l'autopsie dans chacun des trois cas élimina ce diagnostic et montra seulement une nécrose centro lobulaire du foie.

- CAS 1 -

Un homme de 27 ans est admis pour la troisième fois, le 2 février 1961, au Centre Hospitalier de l'Université de MICHIGAN. Il est asthénique et très dyspnéique. Les hospitalisations précédentes en décembre 1960 et janvier 1961 avaient pour but de traiter une atteinte cardiaque consécutive à une attaque rhumatismale. En décembre, un cathétérisme cardiaque avait révélé un gradient de 100 millimètres de mercure au niveau de la valve aortique.

On en avait conclu que la lésion valvulaire était une sténose aortique, et le malade devait être opéré.

A l'admission, la tension artérielle était à 112 millimètres pour la maxima et à 84 millimètres pour la minima; le pouls était à 116 par minute, avec un bigéminisme, la fréquence respiratoire était entre 18 et 24 par minute; la température était de 36°6C. Il existait un ictère conjonctival. L'auscultation cardiaque mettait en évidence des souffles d'insuffisance et de rétrécissement.

Le bord inférieur du foie était palpable trois centimètres au-dessous du rebord costal droit. Il existait des râles pulmonaires bilatéraux. En outre, il y avait des oedèmes modérés des membres inférieurs. La radiographie montrait une cardiomégalie, sans augmentation du volume des cavités cardiaques et une densification de la vascularisation pulmonaire.

L'électrocardiogramme montrait des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche, les examens d'urine et de sang étaient presque normaux.

La bilirubinémie était de 5,1 milligrammes pour 100 millilitres de sang; les transaminases SGOT étaient à 18 unités et le taux de prothrombine était à 18 p. 100; le taux du sodium sanguin était de 137 milliéquivalents par litre, le potassium de 4,3 milliéquivalents par litre, le chlore à 102 milliéquivalents et la réserve alcaline était à 24 milliéquivalents par litre. Les urines étaient de couleur thé, et les selles avaient un aspect argileux, signes qui s'intensifièrent encore lorsque l'asthénie et les oedèmes s'aggravèrent.

La diurèse diminua et le poids du malade augmenta alors, bien qu'il ne reçut aucun apport liquidien excessif ni oral, ni veineux.

Les ionogrammes sanguins mirent en évidence une hyponatrémie croissante (117 milliéquivalents) qui plafonna bientôt dans ces limites. Le taux de bilirubine sanguine se fixa à 14,3 milligrammes dont 5,6 milligrammes de bilirubine directe.

L'urobiline fécale était à 25 milligrammes. Les tests de flocculation à la céphaline étaient positifs (+++). Le 10 février 1961, les transaminases étaient à 1.060 unités et le 13 février, la veille

du décès, à 1,180 unités. Le malade mourut subitement le 14 février 1961.

L'autopsie pratiquée montra : un coeur augmenté de volume et pesant 750 grammes; la valve aortique était calcifiée; l'orifice valvulaire ne permettait pas la pénétration de l'extrémité de l'auriculaire. Il n'existait pas d'atteinte mitrale; le foie était volumineux et pesait 2,250 grammes; la coupe avait une apparence noisetée.

- CAS 2 -

Un homme de 37 ans est hospitalisé pour la deuxième fois en septembre 1960 à "Arbor Veterans Administration Hospital" présentant une dyspnée importante.

En 1943, ce malade alors dans l'armée, avait reçu un traitement anti rhumatismal. Il n'avait présenté aucune séquelle et avait travaillé jusqu'en 1959, où il avait noté la survenue d'une dyspnée insidieuse à l'effort. Des attaques d'essoufflement de plus en plus fréquentes se manifestèrent, ainsi qu'une toux ramenant une expectoration sanguinolente. La première hospitalisation avait eu lieu en 1960. A cette époque, on avait porté le diagnostic d'atteinte aortique d'origine rhumatismale associant insuffisance et sténose, ainsi qu'une insuffisance mitrale.

Il existait une hépatomégalie modérée. Lors de la seconde hospitalisation, on note seulement une petite augmentation de l'opacité cardiaque à la radiographie, ainsi qu'un petit épanchement pleural bilatéral.

Le taux d'hémoglobine, la numération sanguine et les examens d'urines sont normaux.

La bilirubine sanguine totale est à 2 milligrammes pour 100 millilitres de sang, avec 0,7 milligrammes de bilirubine directe; le taux de prothrombine est de 68 %. L'ionogramme sanguin est normal, exceptée l'existence d'une petite hyponatrémie à 129 milliequivalents.

Le 20 septembre 1961, les transaminases SGOT ont un taux de 171 unités; le 21 septembre 1961 un taux de 320 unités et le 22 septembre un taux de 1,780 unités. Le malade meurt subitement le 22 septembre.

L'autopsie montre d'importantes calcifications entraînant une sténose aortique et une atteinte fibreuse de la valve mitrale. Le foie pèse 1,530 grammes et des lésions de congestion active et passive y sont présentes. Les coupes anatomo-pathologiques montrent des lésions de nécrose centro lobulaire.

- CAS 3 -

Le 6 mars 1961, une femme de 61 ans est transférée à l'hôpital de l'Université de MICHIGAN, venant d'un autre centre hospitalier où elle séjournait à la suite d'un accident d'automobile. Elle avait subi plusieurs interventions chirurgicales au cours desquelles elle avait reçu du sang.

A la mi-janvier 1961, à peu près sept jours après une intervention sur son tibia gauche, elle eut de la température avec une hyperleucocytose. Les hémocultures furent négatives et malgré un traitement antibiotique, l'état de la malade s'aggrava.

Quatre jours après son transfert, elle eut subitement un accès aigu de dyspnée avec orthopnée, tachycardie. Les jugulaires étaient turgescentes et une étude du volume sanguin montra une hypervolémie. Son abdomen fut ballonné et survint une période d'hypotension.

Le bord inférieur du foie était palpable 8 centimètres au-dessous du rebord costal droit, et la rate était palpable 2 cm au-dessous du rebord costal gauche. Un ictère apparut. La diurèse diminua.

Dans les antécédents de cette malade, on note une chorée étant enfant, mais aucune atteinte cardiaque n'est signalée. La température était à 36°6 C, le pouls à 80 pulsations par minute, la fréquence respiratoire à 24 par minute, la tension artérielle à 96 millimètres pour la maximale et à 24 millimètres pour la minimale. Il existait un ictère conjonctival avec des pétéchiés et des ecchymoses disséminées sur tout le corps. Des râles bronchiques étaient présents aux bases.

L'arc cardiaque gauche débordait de 9 centimètres la ligne médio sternale et correspondait au point d'expansion cardiaque maximal. Un souffle systolique fut bientôt audible au niveau du pré-cordium, intense à la pointe et transmis dans le creux axillaire gauche. On percevait aussi un souffle diastolique en jet de vapeur dans le second espace intercostal droit et le long du bord gauche du sternum.

L'hépatomégalie et la splénomégalie devinrent plus importantes les jours suivants et un oedème modéré prétibial droit apparut.

Le taux d'hémoglobine était de 10,1 grammes pour 100 millilitres, l'hématocrite à 32,5 %, le numération formule sanguine montrait : 13.100 globules blancs avec 87 % de polynucléaires, 9 % de monocytes, 4 % de lymphocytes et 2 % de myélocytes.

Le jour du décès, les tests hépatiques révélèrent une bilirubinémie à 8,9 milligrammes pour 100 millilitres de sang, avec 4,9 milligrammes de bilirubine directe; les phosphatases alcalines

à 32 unités King Armstrong, les protéines à 63 grammes par sérum avec une albumine à 35 grammes; les SGOT étaient unités; le taux de prothrombine à 12 %.

Ionogramme montra un sodium à 142 milliéquivalents, un im à 5,2 milliéquivalents, un chlore à 89 milliéquivalents, erve alcaline à 22 milliéquivalents par litre, et une urée à mme par litre.

l'électrocardiogramme montra l'absence d'onde P dans les ons D₁ et D₂, une inversion de T jusqu'en V₅ V₆. Mais il des ondes U dans un grand nombre de dérivations. Des hé- res furent négatives.

a diurèse est effondrée : 50 millilitres par 24 heures, la artérielle se maintient aux environs de 10 pour la maxi- , 3 pour la minimale jusqu'à la mort.

a malade passe d'un état de stupeur à un état comateux et survient le troisième jour de l'hospitalisation dans un convulsif.

l'autopsie montra une hypertrophie du ventricule gauche, e sténose aortique calcifiée et une sténose mitrale modé- ie atteinte endocarditique des valvules mitrale et aortique e en évidence. A partir d'un prélèvement de sang cardia- le végétations de la valve aortique, des cultures révélent ance de streptocoques viridans et de staphylocoques. Le le siège d'une nécrose centro lobulaire avec congestion, cun signe d'hépatite. Les reins sont ischémiques et le rope montre des signes de dégénérescence tubulaire.

. En 1964, GADEHOLT et HAUGEN ont étudié l'influence :faillance cardiaque droite sur la genèse de la nécrose hé- centro lobulaire.

s rapportent ainsi le cas d'un homme de 37 ans, admis à l le 19 septembre 1962. A l'âge de 12 ans, cet homme avait traitement anti rhumatismal. Jusqu'en novembre 1961, il bonne santé, lorsque brusquement, après avoir eu froid, il ra des crachats rouillés.

ospitalisé à cette époque, on diagnostiqua une insuffisance e associée à une sténose aortique, ainsi qu'une sténose mi- l ne présentait aucun signe d'insuffisance hépatique.

ne semaine avant sa seconde admission à l'hôpital, il eut sées avec des vomissements et une intense douleur abdo-

Trois jours après, apparurent fièvre et ictère cutanéó- x.

A l'examen clinique d'entrée, le malade était nauséux, icterique, avec des oedèmes des membres inférieurs. Le pouls était à 90 pulsations par minute, régulier, la température à 37°2; la tension artérielle était à 140 mm de Hg, pour la maxima et à 60 millimètres pour la minima.

La radiographie thoracique montra une importante cardiomégalie mais sans augmentation de volume des chambres ventriculaires ainsi qu'une augmentation de la vascularisation pulmonaire.

L'auscultation mit en évidence des souffles de sténose et d'insuffisance aortique, ainsi que de sténose mitrale. A l'électrocardiogramme, il y avait des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Un traitement par digitaline et trichlorométhiazide ne fut pas efficace et s'installa rapidement une insuffisance cardiaque globale avec oedèmes, troubles électrolytiques et chute de la tension artérielle à 11.5

Une tentative de traitement par cortisone (150 mg) pénicilline et terramycine fut faite; elle s'avéra efficace. Les oedèmes fondirent. Le taux des transaminases SGOT qui était de 200 unités le 19 septembre, jour de son admission, passa à 74 unités le 9 octobre, puis à 40 unités le 16 octobre.

Mais brusquement, après cette amélioration, une nouvelle aggravation des oedèmes avec tachycardie et dyspnée apparut, qui se termina par la mort du malade le 26 octobre.

L'autopsie montra un coeur volumineux pesant 960 grammes, avec lésions endocarditiques aortiques et mitrales et un péricarde épais et adhérent. Le tissu pulmonaire était nécrotique avec présence d'adhérences dans la cavité pleurale gauche. Les macrophages contenaient du pigment ferreux en excès. Il y avait un infarctus pulmonaire dans le lobe inférieur du poumon droit. Les poumons, le foie, la rate et les reins étaient le siège d'une importante congestion passive.

Le foie pesait 1.900 grammes avec d'importants foyers de nécrose centro lobulaire, de type C dans la classification de SHERLOCK.

Les hépatocytes contenaient un abondant pigment verdâtre; il y avait une cirrhose cardiaque modérée. Mais il n'y avait aucun signe d'hépatite; l'élévation du taux des transaminases est due à cette nécrose hépatique centro lobulaire, avec peut être participation de la nécrose pulmonaire, mais qui à elle seule ne peut expliquer l'élévation importante des SGOT.

RAPPEL CLINIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU FOIE CARDIAQUE

Le foie cardiaque est une manifestation d'insuffisance ventriculaire droite, secondaire à une hyperpression veineuse.

Il s'observe dans toutes les cardiopathies retentissant sur le coeur droit, qu'il s'agisse des affections mitrales au stade d'insuffisance cardiaque, du coeur pulmonaire chronique quelle que soit son origine, de certaines cardiopathies congénitales.

Cette atteinte hépatique est fréquente dans l'adiastolie, dans les cardiopathies aortiques et artérielles.

D'autres étiologies plus rares en sont la cause : anévrysmes artério-veineux, cardio-thyréose, cardiomyopathies carentielles, infectieuses ou primitives.

En outre, le foie cardiaque aigu a deux étiologies essentielles : l'embolie pulmonaire, la compression aiguë du coeur par un épanchement péricardique.

Les signes fonctionnels du foie cardiaque sont tout d'abord l'hépatalgie d'effort, déclenchée lors de la marche, cédant au repos et renaissant quand l'effort reprend, à type de striction, de pesantueur.

Cette hépatalgie peut devenir permanente. Elle est en général associée à l'hépatomégalie d'importance variable, lisse, régulière, de consistance élastique, à bord inférieur mousse, et surtout très douloureuse à la pression. Le reflux hépato jugulaire met en évidence le caractère vasculaire du foie cardiaque et l'expansion systolique du foie traduit l'existence d'une insuffisance tricuspiddienne. Des oedèmes des membres inférieurs sont en général présents et quelquefois, on trouve splénomégalie, ascite.

L'hépatomégalie évolue parallèlement à l'insuffisance cardiaque, réalisant le foie accordéon.

Lors des poussées évolutives de foie cardiaque, des signes biologiques d'insuffisance hépatique sont souvent observés.

L'épreuve à la B.S.P. très sensible est perturbée dans de nombreux cas.

Le taux de prothrombine est effondré d'une manière proportionnelle à l'importance de l'hépatomégalie et de l'hypertension veineuse. La bilirubinémie est élevée ainsi que parfois le taux des transaminases sériques S.G.O.T. et S.G.P.T.

D'autres épreuves fonctionnelles sont perturbées :

- phosphatases alcalines élevées,
- cholestérol sanguin abaissé,
- protides sanguins abaissés,
- globulines sanguines élevées,
- tests au thymol perturbé,
- test à la céphaline positif.

Tous ces tests suivent l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Ils sont presque normaux quand la poussée de défaillance myocardique et l'hépatomégalie régressent. La baisse du taux de la bilirubine et du taux des transaminases est rapide. Les autres tests reviennent plus lentement à la normale.

En outre, la congestion hépatique entraîne une hyperaldostéronémie par diminution de la dégradation hépatique.

Les principales complications du foie cardiaque sont l'ictère qui peut être d'intensité variable suivant la gravité de la maladie, et existant surtout quand les lésions de nécrose centro lobulaire sont présentes.

La cirrhose cardiaque est une modalité évolutive rare du foie cardiaque, souvent d'ailleurs, s'y associe une cirrhose d'origine alcoolique. Les caractères du foie se modifient, il devient dur, moins douloureux, ne change pas de volume. Une ascite se constitue. C'est le tableau de cirrhose hypertrophique avec ascite qui peut évoluer vers la cirrhose atropho-hypertrophique.

Une forme clinique de cette maladie est particulièrement intéressante à étudier, c'est le tableau de foie cardiaque aigu, où les signes hépatiques apparaissent dans un tableau d'insuffisance ventriculaire droite à développement brutal et rapide et dont les étiologies peuvent être diverses : embolie pulmonaire provoquant une hypertension pulmonaire brusque, crise d'œdème aigu du poumon, compression aiguë du foie par un épanchement péricardique important constitué subitement, aggravation brutale d'une cardiopathie mitrale liée à l'apparition d'un trouble du rythme tel que flutter ou fibrillation auriculaire,

Il existe une douleur vive de l'hypochondre droit qui traduit l'apparition de l'hépatomégalie. Elle peut être accompagnée d'une défense de la paroi et rendre la palpation hépatique difficile.

Un diagnostic chirurgical peut être alors porté, tel que celui de cholécystite aiguë, d'un ulcère perforé, d'une appendicite.

Dans ce cas, existe toujours une élévation considérable du taux des transaminases sériques. Diverses formes symptomatiques du foie cardiaque existent telles que l'asystolie hépatique, forme dans laquelle les signes hépatiques sont au premier plan, et font souvent retarder la recherche d'une cardiopathie; le foie cardiaque solitaire chez les hypertendus et sans aucune manifestation d'insuffisance cardiaque.

Les lésions tricuspidiennes ont un grand retentissement hépatique et avec la péricardite constrictive, elles constituent les principales formes étiologiques de la maladie.

Les lésions anatomo pathologiques du foie cardiaque ont été étudiées avec détails par CALLOWAY et SIMMONDS. Pendant 10 à 30 minutes, ils produisent chez le chien, une congestion hépatique passive aiguë, par striction mécanique des veines hépatiques entre foie et diaphragme. Les changements morphologiques du foie sont évidents. Foie augmenté de volume et sombre, avec dilatation des veines mésentériques, tandis que les veines intestinales ont une couleur brunâtre.

Les veines centrales hépatiques sont dilatées, ainsi que les capillaires du voisinage.

A un stade de plus, les veines centrales et les capillaires sont engorgés avec présence de débris granuleux éosinophiles, parfois existence de thrombi dans ces veines, ainsi qu'une abondante quantité de cellules hépatiques nécrosées en périphérie.

Dans quelques cas, existe une infiltration tissulaire par des cellules polymorphes.

Autour des veines centrales, les cellules ont des aspects dégénératifs, disparition de la structure en travée, empilement cellulaire avec disparition des limites cellulaires, fragmentation cellulaire, disparition de l'affinité ferrique du noyau et du cytoplasme des cellules, aspect granuleux du cytoplasme, vacuolisation, diminution du nombre de noyaux cellulaires, avec picnose et caryolyse.

En outre, existe une hypertrophie des canaux portaux. Les changements histologiques atteignent en général 90 à 94 % du tissu hépatique. Chez l'homme, le foie cardiaque est aussi très caractéristique et a pu être étudié grâce au développement des techniques de biopsies à l'aiguille qui a permis de suivre les différents stades évolutifs des lésions.

Du point de vue macroscopique, le foie cardiaque est un foie très augmenté de volume, pouvant peser jusqu'à 3 kilos environ. Il est de coloration rouge sombre avec une surface lisse. La coupe met en évidence des dilatations veineuses très importantes avec engorgement sanguin.

C'est l'aspect caractéristique du foie muscade, où alternent zones violacées et zones jaunâtres, correspondant les premières aux centres des lobules congestifs, les secondes à leur périphérie.

Les lésions histologiques du foie cardiaque sont de trois types :

- d'abord, stase des veines centro lobulaire et des capillaires afférents. Cette congestion vasculaire s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité capillaire avec oedème des espaces périsinusoïdaux et hémorragies par hyperdiapédèse.

Puis existe une dégénérescence cellulaire avec atrophie trabéculaire, ainsi qu'une nécrose cellulaire et une dégénérescence graisseuse des hépatocytes.

A un stade plus tardif, se développe une fibrose à partir des fibres réticulées des veines sus hépatiques et des capillaires afférents.

Suivant les stades évolutifs du foie cardiaque, on constate différents aspects successifs.

Le premier stade de la maladie est caractérisé par des lésions centro lobulaires avec congestion des veines centro lobulaires et des capillaires afférents.

Les travées de cellules hépatiques sont désorganisées et les hépatocytes bien qu'ayant des limites cellulaires encore nettes et des noyaux intacts, présentent quelques signes de souffrance.

Au second stade, les travées cellulaires sont totalement détruites et la destruction cellulaire fait apparaître l'aspect de nécrose centro lobulaire avec présence d'hémorragies, de granulations neutrophiles. La partie moyenne du lobule est occupée par des cellules stéatosiques tandis que les hépatocytes périphériques sont intacts.

L'aggravation de la maladie fait naître l'aspect de foie interverti, où seules les cellules péri portales sont intactes.

Ces images peuvent être remaniées par l'apparition de fibrose à point de départ centro lobulaire qui rayonne en étoile d'un lobule à l'autre, tendant à réunir les veines sus hépatiques, mais respectant toujours les espaces portes.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DU FOIE CARDIAQUE

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est actuellement bien connue, et elle permet d'en expliquer les phénomènes hémodynamiques fondamentaux: l'augmentation des pressions veineuses, la chute du débit cardiaque malgré le retour veineux accru, l'augmentation des pressions de remplissage cardiaque et l'augmentation du volume sanguin.

Les premiers travaux ont été faits par STARLING sur la préparation coeur poumon. Un peu plus tard, ces travaux ont été repris par d'autres chercheurs qui ont énoncé deux théories tendant à expliquer l'enchaînement des phénomènes;

- la première théorie est celle de la défaillance cardiaque rétrograde (Blackward failure) étudiée par HOPE et plus récemment par HARRISSON. Cette défaillance est due à un ventricule asthénique, qui ne peut expulser son contenu sanguin, ce qui entraîne stase et hypertension veineuse en amont de ce ventricule. Stase et hypertension qui retentissent sur tous les organes et en particulier le foie.

- la seconde théorie est celle de la défaillance cardiaque antérograde (Forward failure) soutenue par LEWIS, MACKENSIE, STEAD, MERRIL et WARREN.

L'élément principal de cette théorie est la chute du débit cardiaque qui entraîne une anoxie tissulaire, retentissant avec une intensité particulière sur les viscères fragiles tels que foie, reins...

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque permet de suivre le retentissement hépatique de cette affection. Ce retentissement hépatique a été particulièrement étudié par FAUVERT, BENHAMOU, TRICOT, LEGER qui ont mis au point des techniques de cathétérismes et de mesures du débit cardiaque.

Le foie cardiaque est retrouvé dans l'insuffisance ventriculaire droite, dans l'insuffisance ventriculaire globale, mais est toujours absent dans l'insuffisance ventriculaire gauche isolée.

FAUVERT et ses collaborateurs ont trouvé d'importantes modifications de pressions dans les territoires porto-hépatiques de malades atteints de défaillance cardiaque congestives.

Ces pressions ont été mesurées grâce au manomètre électronique de ALLARD LAURENS, sur des malades à jeun, en position horizontale et durant une apnée. Les pressions intra-splénique, intra-hépatique, intra vasculaire sus hépatique et cave inférieure ont été ainsi mesurées.

Les pressions intra-vasculaires sus hépatique comprennent la pression sus hépatique bloquée (P.S.H.B.) obtenue par l'introduction d'une sonde de CURNAND dans la veine basilique, qui chemine dans la veine sus hépatique par la veine cave supérieure, l'oreillette droite la veine cave inférieure. La sonde est alors poussée à fond pour qu'elle se bloque. La mesure de la pression sus hépatique libre (P.S.H.L.) est basée sur le même principe, mais la sonde flotte librement dans la cavité vasculaire.

Le domaine circulatoire hépato portal peut être divisé en trois secteurs :

- le secteur présinusoïdal ou portal, constitué par les branches afférentes, le tronc, les ramifications intra-hépatiques de la veine porte, jusqu'à leur abouchement dans le sinusoié hépatique.

- le secteur sinusoié est représenté par l'espace vasculaire compris entre les cellules hépatiques et s'étendant jusqu'à la terminaison des veines portes, à l'origine des veines centro lobulaires. Le sinusoié reçoit des artérioles issues de l'artère hépatique.

- le secteur post sinusoié comprend les veines centro-lobulaires, les veinules et les veines sus hépatiques jusqu'à leur abouchement avec la veine cave inférieure.

La mesure du secteur présinusoïdal est en fait, la mesure de la pression intra splénique.

La mesure du secteur sinusoié est donnée par la mesure de la pression sus hépatique bloquée (P.S.H.B.) ou par la mesure de la pression portale bloquée.

La pression dans le secteur post sinusoié est la pression sus hépatique libre (P.S.H.L.) la pression que l'on obtient en général inférieure à la pression sus hépatique bloquée.

Les résultats de ces mesures sont approximativement les suivants, chez le sujet normal :

- pression intra splénique : secteur présinusoïdal : 11,1 millimètre avec une marge comprise entre 7 et 16 millimètres.

- pression sus hépatique bloquée (P.S.H.B.) : secteur post sinusoidal : 8,4 millimètres.

- pression sus hépatique libre (P.S.H.L.) : secteur post sinusoidal : 6,4 millimètres.

Par conséquent, chez le sujet sain, il existe un gradient de 2 millimètres de mercure entre pression sus hépatique libre et pression sus hépatique bloquée.

$$P.S.H.B. - P.S.H.L. = 2 \text{ millimètres.}$$

Les atteintes cardiaques qui s'accompagnent d'une augmentation de la pression auriculaire droite, c'est-à-dire, l'insuffisance ventriculaire droite, les valvulopathies tricuspidiennes, les péricardites constrictives, ont une élévation des pressions dans la veine cave inférieure, dans les veines sus hépatiques, dans le sinusoidé hépatique, et dans le système porte.

Il existe donc une baisse du gradient $P.S.H.B. - P.S.H.L.$

Quand il existe une augmentation de la pression auriculaire droite, elle est transmise, sur toute la hauteur du lobule hépatique, jusqu'aux ramifications portales; la pression intra splénique devient donc voisine de la pression auriculaire droite.

L'hyperpression veineuse ne semble donc pas s'exercer électivement au niveau de la région centro lobulaire et les lésions de nécrose centro lobulaire ne semblent pas être le seul fait de l'hyperpression veineuse; d'autres facteurs surajoutés semblent être en cause.

La direction de la circulation veineuse, de la périphérie, au centre du lobule, et la pression sus hépatique bloquée supérieure à la pression sus hépatique libre, impliquent que la pression dans les veinules de l'espace porte est plus élevée que dans les veines centro lobulaires. Cependant, les cellules de la périphérie du lobule ne sont pas lésées.

Il est donc possible qu'interviennent des processus d'anoxie au niveau de la zone centro lobulaire.

FAUVERT et ses collaborateurs ont fait une étude du débit sanguin hépatique chez les malades atteints de défaillance cardiaque congestive. Ces mesures, faites avec des substances marquées ont montré que chez le cardiaque le débit sanguin hépatique est diminué. Chez l'adulte normal, à chaque minute, 29,6 % du volume sanguin total traverse le foie, chez le cardiaque seulement 20,7 % du volume sanguin total irrigue le foie. Ainsi, il en résulte une anoxie des cellules hépatiques.

Ces épreuves de mesure du débit sanguin hépatique ont, outre, montré que le foie cardiaque semble présenter une efficacité d'épuration supérieure à celle du foie normal, sans doute par stase sanguine qui permet une meilleure fixation par le tissu hépatique des toxiques injectés.

Ainsi, par la diminution du débit sanguin hépatique, et par les phénomènes de stase sanguine, le sang arrivant dans la zone centrolobulaire est très appauvri en oxygène, celui-ci ayant été puisé : maximum par les cellules péri-lobulaires.

La diminution du gradient P.S.H.B. - P.S.H.L. est donc non seulement à l'hyperpression veineuse, mais aussi à la diminution du débit sanguin hépatique et à la diminution des résistances vasculaires hépatiques en rapport avec la dilatation des veines intra-hépatiques entraînée par la stase sanguine.

oOo

ELEVATION DU TAUX DES TRANSAMINASES SERIQUES ET NECROSE HEPATIQUE CENTRO-LOBULAIRE

Monsieur S. . . . le malade de notre observation, pendant toute la durée de sa maladie, a eu de fréquents dosages sériques des transaminases SGOT et SGPT. Le taux maximum des transaminases SGOT a été de 1300 unités le 16 janvier 1961, c'est-à-dire quatre jours après l'apparition de l'hépatalgie et le taux maxima des transaminases SGPT a été de 2500 unités, le 20 janvier 1961, soit quatre jours avant la mort.

Dans les cas cliniques rapportés dans la revue de littérature, les transaminases ont aussi un taux très élevé, lors des poussées de décompensation cardiaque.

Quelle est l'origine de cette élévation des enzymes sériques ?

A l'état normal, ces enzymes sont contenues dans divers tissus, et surtout dans le foie et le myocarde.

MOLANDER, WROBLEWSKI et LA DUE en 1957 ont créé expérimentalement des nécroses du tissu hépatique chez des rats, et ont remarqué une importante élévation du taux des transaminases SGOT chez ces animaux.

L'intoxication a été réalisée sur des rats pesant 200 grammes environ, par une injection gastrique de tétrachlorure de carbone.

Le premier lot de rats a reçu 0,1 ml de tétrachlorure de carbone par kilo de poids, le second lot a reçu 2 doses de tétrachlorure, le troisième lot a reçu 4 doses de produit, et le quatrième lot a reçu 6 doses de toxique.

Chez le rat, le taux normal de SGOT sérique est de 230 unités.

MOLANDER et ses collaborateurs ont constaté d'importantes élévations de SGOT dans les différents lots d'animaux.

Par exemple, dans le second lot, le taux de SGOT est compris entre 370 et 480 unités. Dans le troisième lot, le taux de SGOT est compris entre 700 et 900 unités. Dans le quatrième lot, le taux est compris entre 1620 et 4350 unités.

Ils ont, en outre, noté que :

- plus l'intoxication au tétrachlorure de carbone est massive, plus le taux sérique de SGOT est élevé.

- plus les lésions hépato cellulaires de nécrose centro lobulaires sont importantes, et plus le taux de SGOT est élevé.

- les animaux recevant peu de tétrachlorure de carbone ont seulement de petites lésions hépatiques. Petite hépatomégalie : foie jaunâtre avec petite nécrose centro-lobulaire.

Quand la dose de tétrachlorure de carbone est plus élevée, on note une hépatomégalie plus importante avec congestion, et le foie a un aspect jaunâtre tacheté. La coupe est noisetée et molle.

L'anatomie pathologique met en évidence une importante nécrose centro lobulaire avec, parfois, présence de nodules de régénération. Le taux de SGOT est d'autant plus important que la nécrose est étendue.

En outre, on remarque que le taux de transaminases revient progressivement à la normale, et d'autant plus lentement que l'intoxication a été massive.

Chez les animaux ayant reçu 2 doses de tétrachlorure de carbone, on assiste à un retour à la normale du taux enzymatique, au bout de deux jours; chez ceux ayant reçu 4 doses, les taux redeviennent normaux, après quatre jours; chez ceux ayant subi une intoxication massive, les transaminases ne retombent à un taux normal, qu'après douze jours seulement.

La chute du taux enzymatique permet de suivre l'évolution de l'intoxication.

MOLANDER rapporte les cas de deux malades, intoxiqués, par le tétrachlorure de carbone. Le taux élevé de SGOT revint à la normale en une semaine, malgré la persistance d'une oligurie pendant trois jours.

L'élévation du taux des transaminases dans le cas de notre malade S... paraît pouvoir être imputée aux lésions hépatiques découvertes à l'autopsie.

En effet, le compte rendu de l'examen anatomo pathologique du foie nous apprend qu'il existe une structure typique de foie cardiaque, avec disparition complète des hépatocytes. Il n'y a, en outre

aucun signe de nécrose myocardique, et la présence d'un petit infarctus pulmonaire ne semble pas suffisante à elle seule, pour créer une aussi importante élévation du taux des enzymes sériques.

ZELMAN et WANG en 1959, ont réalisé des biopsies hépatiques à l'aiguille sur de nombreux malades, sans tenir compte de l'étiologie de la maladie. Ils ont effectué les dosages enzymatiques des tissus hépatiques prélevés; en même temps, ils ont étudié le taux des transaminases dans le sérum sanguin de ces malades et ont étudié parallèlement, du point de vue anatomo-pathologique, les tissus hépatiques obtenus par aspiration.

Les biopsies hépatiques ont été classées en quatre groupes suivant l'élévation des lésions.

- Groupe O - Biopsie normale.
Pas de nécrose cellulaire hépatique
Taux moyen de SGOT : 29 unités
Taux moyen de SGPT : 13 unités
- Groupe I - Hémochromatose dans les cellules en dégénération, cellules tachetées ; nécrose d'flot cellulaire avec fibrose périphérique.
Taux moyen de SGOT : 59 unités
Taux moyen de SGPT : 70 unités
- Groupe II - Cirrhose septale.
Stéatose.
Nécrose lytique de cellules stéatosiques.
Inflammation diffuse.
Taux moyen de SGOT : 180 unités.
Taux moyen de SGPT : 110 unités.
- Groupe III - Nécrose cellulaire disséminée dans tout le lobule.
Taux moyen de SGOT : 265 unités.
Taux moyen de SGPT : 211 unités.

Une classification a été établie entre le degré de nécrose hépatique et le taux des enzymes sériques (SGOT et SGPT).

Dans cette étude, les unités d'activité sont rapportées au millilitre de sérum, le taux normal de SGOT est de 40 unités par millilitre de sérum.

Degré de nécrose hépatique	Nb. de cas	TAUX SERIQUE DE S G O T				Moy.entre
		0 à 40 u	41 à 100 u	101 à 200 u	201 à 300 u	
0	38	38	0	0	0	17
1	70	61	9	0	0	25
2	17	5	7	4	1	77
3	5	0	1	2	2	16

Ainsi, pour 38 biopsies normales, le taux de SGOT sérique est normal.

Pour 70 biopsies de type I, 87 % des malades ont un taux de SGOT normal, et chez 3 % des malades, le taux est élevé.

Pour 17 biopsies de type II, 71 % des malades ont un taux de SGOT supérieur à 200.

Pour 5 biopsies de type III, 40 % des malades ont un taux de SGOT supérieur à 200 unités.

La même étude a été faite avec le taux sérique de SGPT.

Le taux de SGPT est de 35 unités par millilitre de sérum.

Degré de nécrose hépatique	Nb. de cas	TAUX SERIQUE DE SGPT				Taux moyen.
		0 à 35 u	36 à 100 u	101 à 200 u	201 à 300 u	
0	18	17	1	0	0	19
I	20	12	7	1	0	39
II	11	5	3	3	0	54
III	1	0	0	0	1	211

Ainsi, pour 50 biopsies hépatiques effectuées :

- 94 % des malades ayant un degré 0 de nécrose ont un taux de SGPT normal.

- 60 % des malades ayant un degré I de nécrose ont un taux de SGPT normal.

- 40 % des malades présentant un degré I de nécrose ont un taux de SGPT élevé (+).

- 55 % des malades ayant un degré II de nécrose ont un taux de SGPT élevé (++)

- 100 % des malades ayant un degré III de nécrose ont un taux de SGPT élevé (+++).

D'après ces deux tableaux, on peut donc conclure que plus le degré de nécrose hépatique est important et plus le taux de transaminases SGOT et SGPT est élevé.

Le taux sérique des transaminases SGOT est plus élevé que le taux sérique des transaminases SGPT.

Pour éliminer l'action du traumatisme de l'aiguille sur l'élévation des transaminases sériques des dosages enzymatiques furent faites le lendemain de la biopsie ; les résultats coïncidaient avec les résultats trouvés précédemment.

Dans ces mêmes groupes de malades, ZELMAN et WANG ont dosé les transaminases SGOT et SGPT dans les débris tissulaires hépatiques prélevés par biopsie. Les résultats sont donnés en unités d'activité par milligramme de tissu sec.

Ces dosages de SGOT et SGPT ont été effectués sur 25 échantillons de tissu hépatique.

Degré de nécrose hépatique	Nb. de cas	TAUX de SGOT en U/mg DE TISSU SEC			Taux moyen
		201 à 300	101 à 200	0 à 100	
0	5	2	3	0	184
I	15	1	8	6	112
II	3	0	2	1	124
III	2	0	0	2	83

Degré de nécrose hépatique	Nb. de cas	TAUX de SGPT en U/ml DE TISSU SEC			Taux moyen
		201 à 300	200 à 101	100 à 0	
0	5	2	3	0	184
I	15	1	8	6	112
II	3	0	2	1	124
III	2	0	0	2	83

Ces deux tableaux mettent en évidence, que plus le degré de nécrose hépatique est élevé, plus le taux de transaminase dans le tissu hépatique est bas.

Ainsi, l'estimation du taux des transaminases SGOT et SGPT est un indice de nécrose hépatique de même que l'évolution du taux des transaminases dans le tissu hépatique. Mais le prélèvement du tissu hépatique peut être source d'erreurs ; l'activité transaminasique est déterminée par milligramme de tissu hépatique, sans tenir compte de la graisse, du tissu fibreux.

Malgré cela, il existe une très nette corrélation entre le taux des transaminases sériques, le taux des transaminases dans le tissu hépatique et le degré de nécrose hépatique.

La même année, BANG, IVERSEN et TOBIASSEN ont utilisé une méthode identique de biopsies hépatiques au trocard, pour étudier les images anatomo pathologiques du foie, en fonction de l'élévation du taux des transaminases sériques (tableau n°5).

Ils ont établi une classification des images hépatiques, suivant le degré de nécrose cellulaire et dosé en même temps les transaminases SGOT chez des malades avec insuffisance cardiaque, chez des malades sans insuffisance cardiaque, et chez des malades avec infarctus du myocarde.

D'après leur étude, on peut conclure que :

- les taux de SGOT les plus élevés se trouvent chez les malades ayant une nécrose hépatique sévère (+++ groupe IV de la classification)

- le degré de nécrose hépatique et le taux de SGOT est plus élevé chez les malades ayant une défaillance cardiaque.

- le degré élevé de SGOT chez les malades présentant à l'examen anatomo-pathologique des bouleversements hépatiques sévères, est de même ordre de grandeur chez les patients avec ou sans infarctus du myocarde.

- il n'y a pas de relation entre la taille de l'infarctus du myocarde trouvé à l'autopsie, les modifications histologiques du foie et le taux maximum des SGOT.

KILLIP et PAYNE, ont eu à effectuer des autopsies chez 8 malades, morts de défaillance cardiaque congestive.

Tous ces malades, avant leur mort, avaient des taux de SGOT élevés (tableau n° 1).

A l'autopsie, le foie présentait d'importants signes de nécrose centro-lobulaire, avec parfois des remaniements de l'architecture hépatique dus aux poussées évolutives de la maladie, et seulement 4 malades avaient, outre les lésions hépatiques, un infarctus du myocarde.

Dans le cas d'infarctus du myocarde non compliqué, le taux de SGOT est peu élevé. Si une insuffisance cardiaque droite se greffe, entraînant une nécrose hépatique, le taux des transaminases SGOT s'élève.

Quand il existe une association infarctus du myocarde et défaillance cardiaque congestive, la participation de la nécrose hépatique peut être déterminée par le dosage des transaminases SGPT, plus spécifique du foie que les transaminases SGOT.

CHINSKY a particulièrement étudié l'incidence des troubles du rythme cardiaque (principalement les fibrillations) sur l'élévation du taux des transaminases sériques. Plus le trouble du rythme est important, plus le taux des transaminases est élevé. Plusieurs autopsies ont révélé que dans des cas de troubles du rythme, il existait une importante nécrose hépatique centro lobulaire et qu'aucun signe d'infarctus du myocarde n'était présent.

SHIELDS a rapporté les cas de malades ayant des taux de SGOT sériques supérieurs à 400 unités.

3 malades avaient une hépatomégalie congestive, sans signe clinique d'infarctus du myocarde et un taux moyen de SGOT de 1510 unités.

Une importante nécrose centro lobulaire fut trouvée chez deux malades. 9 malades avaient un infarctus révélé cliniquement et à l'électrocardiogramme, ainsi qu'une congestion passive du foie, mais sans nécrose.

Le taux de SGOT était de 880 unités.

9 autres malades avaient seulement un infarctus, avec un taux moyen de SGOT de 482 unités. Il n'existait ni congestion passive, ni nécrose hépatique.

Ainsi, en l'absence d'infarctus, la congestion hépatique élève le taux des transaminases sériques.

Si un malade présentant uniquement un infarctus du myocarde, a des transaminases SGOT a un taux supérieur à 400 unités, il faut rechercher une atteinte hépatique ayant une origine congestive.

Le taux des transaminases SGOT décroît quant l'évolution de la maladie est favorable. Le taux des SGOT semble donc refléter le degré de sévérité de l'atteinte cellulaire.

RICHMANN a effectué des examens anatomo-pathologiques chez 60 malades atteints de défaillance cardiaque congestive.

40 malades avaient une atteinte aiguë telle que l'a définie RICHMANN.

5 malades avaient une atteinte chronique.

Tous les malades aigus présentaient une congestion centro lobulaire, avec nécrose, les cellules hépatiques avaient des noyaux pyknotiques, pigmentés; avec ces cellules voisinaient de nombreux polynucléaires et des globules rouges. Le taux sérique des transaminases SGOT était très élevé.

Les malades ayant un foie sans nécrose n'avaient pas d'élévation du taux des transaminases sériques.

Les malades chroniques présentaient un degré variable de fibrose, sans nécrose. Il n'y avait pas d'élévation du taux des transaminases SGOT.

RICHMANN note qu'une élévation des transaminases SGPT, avec une élévation très voisine des transaminases SGOT est vraisemblablement due à une nécrose hépatique, car le coeur est pauvre en transaminases SGPT.

- Une élévation du taux des transaminases SGPT au dessus de 300 unités pendant plus de 48 heures, est rarement le fait d'un infarctus du myocarde et suggère plutôt une nécrose cellulaire hépatique.

- l'atteinte cardiaque rhumatismale peut causer une élévation du taux sérique des transaminases supérieure à 200 unités, mais en général s'y associe une défaillance cardiaque droite.

- quelques élévations plus importantes du taux des enzymes sériques ont été signalées, dans ce cas, mais en général, elles semblent dues à une hépatite par intoxication salicylée.

LOGAN a présenté trois cas de défaillance cardiaque congestive.

Le premier malade avait un taux maximum de SGOT à 1180 unités, avec à l'autopsie un foie volumineux, noiseté à la coupe.

Le second malade avait un taux de SGOT à 1780 unités, avec des signes de congestion active et passive du foie, et présence de nécrose hépatique centro lobulaire.

Le troisième malade avait des SGOT à 1300 unités avec congestion et nécrose centro lobulaire. Il n'existait aucun signe d'hépatite, aucun signe d'infarctus du myocarde ni d'infarctus pulmonaire, et il semble bien que l'élévation du taux des transaminases soit due à la présence de nécrose hépatique.

Les mêmes constatations sont faites par GADELHOT qui rapporte le cas d'un malade ayant un taux de SGOT à 200 unités, avec présence dans le foie d'une nécrose centro lobulaire de type C dans la classification de SHERLOCK, et présence d'une cirrhose cardiaque modérée.

Ainsi, il semble bien que l'élévation du taux des transaminases sériques soit due à la présence de nécrose hépatique centro-lobulaire puisque celle-ci est présente dans tous les cas cliniques rapportés.

S'il existe un infarctus du myocarde cliniquement et électriquement, un taux de transaminases supérieur à 400 unités, et stable pendant plusieurs jours, n'est pas le seul fait de l'infarctus, mais il existe une participation hépatique.

La nécrose hépatique élève plus le taux des transaminases SGPT que le taux des transaminases SGOT.

oOo

FOIE CARDIAQUE ET NECROSE CENTRO-LOBULAIRE

HISTOGENESE DES LESIONS

L'étude physiopathologique du foie cardiaque permet de comprendre l'histologie des lésions hépatiques de nécrose centro lobulaire.

Ainsi, la nécrose hépatique centro lobulaire, qui donne une importante élévation du taux sérique des transaminases, semble-t-elle due à des phénomènes purement mécaniques telle l'hyperpression veineuse dans la circulation hépatique, et à des phénomènes anoxiques dont l'origine est la diminution du débit sanguin hépatique, le ralentissement du flux sanguin et la désaturation en oxygène du sang hépatique.

1 - ROLE DE L'HYPERPRESSION VEINEUSE

La plupart des auteurs soulignent l'élévation de la pression veineuse dans le secteur sus hépatique. Cette hyperpression serait responsable de lésions d'ordre purement mécanique, telles que : dilatation des capillaires sinusoides, dissociation des travées cellulaires hépatiques par les vaisseaux engorgés, épaississement des parois vasculaires.

SHERLOCK nie totalement le rôle de l'hypertension veineuse dans la genèse des lésions hépatiques; de même KILLIP cite les cas de 8 malades, ayant une hyperpression veineuse sévère par péricardite constrictive et dont l'activité sérique SGOT était normale.

4 autres malades, morts de défaillance cardiaque avec sévère hypertension veineuse et ayant à l'autopsie des lésions hépatiques à type de fibrose autour des veines centrales, avaient un taux de SGOT normal et l'anatomie pathologique ne put mettre en évidence de lésion nécrotique.

Les théories élaborées par STARLING "Backward failure" et "Forward failure" sont séduisantes, quant au rôle de l'hyperpression veineuse; mais il semble bien que les travaux de FAUVERT, TRICOT et BENHAMOU refusent d'admettre l'action mécanique de l'hyperpression veineuse.

En effet, pourquoi l'élévation de la pression auriculaire droite ne serait-elle pas transmise sur toute la hauteur du lobule hépatique, retentissant ainsi sur la pression intra splénique qui à son tour s'élève, entraînant ainsi une diminution de gradient entre secteur sinusoidal et post-sinusoidal. La zone centro lobulaire ne serait donc pas la seule affectée, et toutes les cellules hépatiques subiraient le même sort.

La pression dans les veines des espaces portes est supérieure à la pression des veines centro lobulaires; par conséquent, il serait plus logique de penser que les cellules périphériques pourraient être lésées; or, les examens histologiques sont formels et montrent seulement des lésions centro-lobulaires.

Il est par conséquent nécessaire d'envisager d'autres phénomènes pouvant jouer sur la cellule hépatique, et en particulier les manifestations anoxiques.

2 - ROLE DE L'ANOXIE TISSULAIRE

La cellule hépatique est très fragile et son intégrité est facilement entamée par l'anoxie.

Dès 1951, SHERLOCK a noté l'importance de l'anoxie sur la genèse de la nécrose centro lobulaire; 12 malades présentant une nécrose hépatique centro lobulaire, présentaient une importante chute du débit sanguin hépatique au dessous de 3,8 litres par minute. Cette diminution du débit hépatique était en rapport avec une chute du flux sanguin cardiaque par défaillance cardiaque congestive.

Plus récemment, les études de débits cardiaques, par les substances marquées, chez les malades atteints de défaillance cardiaque congestive ont bien mis en évidence la diminution du débit sanguin qui peut atteindre jusqu'à 9 % du volume sanguin hépatique de sujets sains.

Cette diminution du débit sanguin, entraîne donc une hypoxie tissulaire; en outre, existe un ralentissement du courant sanguin, provoquant un engorgement des capillaires sinusoides qui vient s'ajouter aux phénomènes mécaniques de l'hyperpression veineuse. Les travaux de ACTIS DATO et ANGELINO ont confirmé les phénomènes anoxiques, en objectivant l'augmentation de la différence artério-veineuse et la diminution de l'indice oxymétrique hépatique.

La diminution du débit sanguin hépatique semble due non seulement à la défaillance cardiaque congestive, mais aussi à la présence d'un choc qui augmente la chute du débit sanguin hépatique. C'est du moins ce que de nombreux auteurs ont remarqué lors de l'évolution de l'affection.

BANG et IVERSEN, FRAGGE et KOPPEL ont particulièrement insisté sur le rôle du choc dans la genèse des lésions cellulaires.

ELLENBERG, KERNIT et OSSERMANN étudièrent ce phénomène et affirmèrent qu'il n'existe pas de nécrose hépatique centro-lobulaire sans une manifestation de choc pendant un certain temps.

Ainsi, rapportent-ils quelques cas cliniques; par exemple, celui d'un homme de 56 ans, ayant une insuffisance mitrale associée à une sténose, d'origine rhumatismale, et qui fut hospitalisé seize fois en huit ans, pour défaillance cardiaque congestive et oedème aigu du poumon. Il mourut lors d'une poussée de décompensation, et à l'autopsie, il n'existait aucun signe de nécrose hépatique.

Le second cas est celui d'un homme de 56 ans, atteint d'asthme chronique avec fibrose pulmonaire, entraînant une défaillance droite avec congestion. Pendant quinze ans, ce malade eut un traitement digitalique. Il mourut de défaillance cardiaque sévère, sans aucun signe de choc, et l'autopsie ne mit en évidence aucune lésion hépatique.

Le troisième cas est celui d'un homme de 57 ans, ayant un coeur pulmonaire secondaire à une fibrose et à un emphysème. Pendant cinq années, il fut en défaillance cardiaque congestive, et l'autopsie post-mortem ne montra aucun signe de nécrose hépatique.

Ainsi, pour ELLENBERG, la défaillance cardiaque congestive n'est pas un facteur de nécrose cellulaire; la mort dans les défaillances cardiaques est fréquemment due à un choc, soit par embolie pulmonaire soit par oedème aigu du poumon, soit par des troubles du rythme; la nécrose cellulaire aurait pour origine le choc.

Dans le choc existe une diminution de la pression sanguine, une diminution du volume sanguin circulant, une diminution du flux sanguin, une diminution du débit sanguin et une augmentation du temps circulatoire, aboutissant à une anoxie tissulaire.

Le foie semble peu adapté pour réagir contre les troubles circulatoires brutaux. Dans les conditions normales, il reçoit l'oxygène sous une faible pression en raison des mélanges sanguins dans la veine porte.

WIGGERS a étudié les gradients de pression sanguine dans le système porte, lors du choc, et a conclu que le flux sanguin portal à travers le foie est réduit d'une manière beaucoup plus importante que ne le laisse supposer la pression sanguine systémique.

MICHAEL a montré que la chute de la pression sanguine, dans le choc, fait diminuer proportionnellement le contenu en oxygène du sang veineux portal, le foie dépendant alors seulement de l'artère hépatique.

Pendant le choc, l'oxygénation hépatique et mésentérique sont maintenues par l'augmentation de l'oxygène par unité de volume, augmentant ainsi la différence artério veineuse en oxygène.

Dans ces circonstances, les cellules hépatiques les plus éloignées de l'approvisionnement artériel et portal, et à proximité des veines centrales, sont baignées par du sang presque dépourvu en oxygène.

Au point critique, la vitalité des cellules centrales est compromise, la nécrose et la libération des enzymes intra-cellulaires survient.

Si la circulation demeure toujours réduite, les cellules de plus en plus éloignées de la veine centrale, commencent à se détériorer, produisant un tableau de nécrose massive.

En outre, durant le choc existent des mécanismes compensateurs. Une vaso-constriction artérielle, ayant pour origine la sécrétion des catécholamines surrénaliennes. Cette vaso-constriction, quand elle est trop importante, peut entraîner des phénomènes de nécrose.

Dans la défaillance cardiaque congestive, de longue durée, la trame hépatique subit une atrophie et peut disparaître dans les aires centrales, mais il n'y a pas de nécrose aiguë.

C'est ainsi que les travaux d'ELLENBERG permettent de conclure que :

- dans la production de la nécrose hépatique, la cause du choc est peu importante,

- la défaillance cardiaque congestive chronique en elle-même a peu de rôle dans la production de la nécrose centrale.

- la nécrose centro lobulaire n'est pas spécifique du choc, mais est probablement le résultat de spasmes vasomoteurs, d'anoxie et d'insuffisance circulatoire.

- les changements anatomo-pathologiques commencent par la congestion périphérique, et la dilatation sinusoidale et sont ensuite suivis par les altérations et les modifications cellulaires.

KILLIP et PAYNE font, eux aussi, jouer un rôle fondamental à la chute de la pression sanguine.

Une hyperpression veineuse seule ne peut engendrer ni élévation de l'activité sérique SGOT, ni nécrose centrale; cette hyperpression veineuse doit s'accompagner d'une hypotension artérielle. De même; une hypotension prolongée ne conduit pas invariablement à une nécrose hépatique; des défaillances circulatoires périphé-

ques sévères s'y ajoutent, entraînant une perfusion hépatique insuffisante source de nécrose centro lobulaire.

Ainsi, dans les cas où coexistent chez des malades, une défaillance cardiaque congestive et un infarctus du myocarde, les taux plus élevés de transaminases SGOT sont le plus souvent dus à une hypotension.

Seul LOGAN nie le rôle du choc et de l'oedème aigu du poumon dans la genèse de la nécrose centro lobulaire. Les trois malades qu'il présente n'ont jamais eu de choc.

Un rôle important est accordé aux troubles du rythme par BANG et IVERSEN et surtout par SMARGRANOFF.

Il présente les cas de quinze malades en arythmies.

Huit avaient des taux sériques de SGOT voisins de 750 unités avec des rythmes ventriculaires supérieurs à 200 par minute. Sept avaient des rythmes ventriculaires voisins de 150 par minute et un taux de SGOT normal.

KILLIP a observé deux malades avec troubles du rythme à type de bloc de branche complet. Pour un malade, la bradycardie était secondaire à un taux élevé de potassium. Pour le second malade, la bradycardie était secondaire à une erreur de digitalisation.

Ni l'un, ni l'autre n'avait de signe d'infarctus, et pourtant les enzymes sériques avaient un taux très élevé.

Tous ces troubles du rythme agiraient mécaniquement, le muscle cardiaque n'étant plus efficace pour envoyer un courant sanguin suffisant aux viscères, qui souffrent alors d'anoxie.

Les lésions anoxiques hépatiques ont aussi leur origine dans la désaturation en oxygène du sang envoyé au foie; SHERLOCK, GADDELHOT, FRAGGE, KILLIP ont insisté sur cette anomalie, ainsi que sur l'anémie existant chez les malades atteints de défaillance cardiaque congestive.

Ainsi, la nécrose cellulaire centro lobulaire semble avoir plusieurs origines : d'abord, l'hyperpression veineuse qui de l'avis de tous, joue un très petit rôle. C'est surtout l'anoxie qui a un rôle primordial :

- anoxie par diminution du débit sanguin hépatique,
- anoxie par choc,
- anoxie par troubles du rythme,
- anoxie par désaturation en oxygène du sang hépatique.

DISCUSSION GENERALE

Les transaminases sont contenues en quantité importante dans le foie, le coeur et d'autres tissus, tels que muscle strié, rein, pancréas, rate, poumon et sérum sanguin. Toute atteinte à l'intégrité cellulaire de ces différents tissus, quelle qu'en soit la cause provoque la libération des transaminases que l'on peut alors doser dans le sérum des malades.

Dans les cas d'agression hépatique, la plupart des auteurs note que les transaminases SGPT ont des taux plus élevés que les transaminases SGOT. Dans les affections cardiaques, l'élévation des transaminases SGOT semble plus importante.

Les malades en défaillance cardiaque congestive présentaient une nécrose hépatique centro lobulaire avec une élévation du taux sérique des transaminases.

Puisqu'il existe une élévation du taux des transaminases, lors de toute destruction cellulaire et en particulier, lors de l'hépatite et de l'infarctus du myocarde, une fois ces deux atteintes éliminées on peut également attribuer cette élévation à la défaillance cardiaque congestive et à sa lésion de nécrose hépatique centro lobulaire.

L'agression virale dans l'hépatite se traduit par des lésions des hépatocytes. Ces lésions peuvent être d'intensité variable, depuis l'atteinte parcellaire de quelques cellules, souvent de localisation centro lobulaire, jusqu'à la destruction de tout un lobule, avec parfois des phénomènes de régénération succédant à l'amélioration de l'affection. La réaction inflammatoire associée peut aboutir à un remaniement total de l'architecture lobulaire.

Les lésions hépatiques entraînent des manifestations biologiques, principalement à type d'insuffisance cellulaire et de cytolysse : libération de transaminases SGOT et SGPT, d'ornithine carbamyl-transférase et glutamique sorbitol deshydrogénases.

Chez le sujet sain, les taux de SGPT sont inférieurs à 50 unités; lors de l'hépatite, les taux voisinent 1.000 unités et atteignent fréquemment 2.000 unités.

Dans les formes bénignes, l'hypertransaminasémie est atteinte dans la phase pré-ictérique, avec ensuite une évolution descendante et un taux normal au bout de 10 jours environ.

Le syndrome de cytolyse hépatique n'est pas spécifique de l'hépatite virale. Il se produit chaque fois qu'existe une anoxie aiguë hépatique ou une agression toxique.

Il est donc très difficile d'établir un diagnostic différentiel avec les manifestations hépatiques de la défaillance cardiaque congestive, quand celle-ci s'accompagne d'une élévation massive des transaminases.

La différence peut être seulement établie par la recherche d'une réaction inflammatoire provoquée par l'agression virale.

La traduction biologique est l'augmentation des immunoglobulines sériques, déterminée par l'électrophorèse sur papier : l'augmentation des immunoglobulines est globale, immunoglobulines A, G et M. Une partie de cette augmentation concerne les euglobines insolubles dans l'eau, d'où la possibilité de la mettre en évidence par les différentes réactions de labilité plasmatique : réaction de KUNKEL, GROS, MAC LAGAN, HANGER.

La réaction inflammatoire est maximale au début de l'affection et diminue progressivement en quelques mois, le plus souvent.

Les signes de cholestase qui peuvent exister au cours de l'hépatite virale ne sont nullement spécifiques de l'affection.

Dans chaque cas clinique présenté au cours de notre étude, le diagnostic d'hépatite virale fut éliminé, l'élévation des transaminases ne semble donc pas due à une cytolyse hépatique d'origine virale, mais bien à une nécrose centro lobulaire d'origine circulatoire.

Dans le cas de notre malade, Monsieur S..... la découverte de taux enzymatiques dans le sérum sanguin supérieur à 2.000 unités fit tout de suite envisager le diagnostic d'hépatite virale, puisqu'il s'agissait d'un malade recevant depuis plusieurs mois des injections parentérales, et que les hépatites virales consécutives aux injections répétées, sont encore relativement fréquentes. L'examen anatomo pathologique du foie, lors de l'autopsie élimina formellement ce diagnostic.

Néanmoins, il est rare de trouver des taux enzymatiques aussi élevés dans les défaillances cardiaques congestives et le plus souvent des taux de transaminases supérieurs à 2.000 unités ont pour origine

une atteinte hépatique virale. Le diagnostic différentiel n'est pas toujours facile. Ce dosage sérique a un gros intérêt diagnostic et pronostic.

Reste à éliminer la participation possible d'un infarctus du myocarde qui peut aussi entraîner une élévation du taux des transaminases. Ainsi, pour SHIELDS et SHANNON, les malades ayant un infarctus du myocarde ont des taux de transaminases voisins de 480 à 500 unités. Les taux plus élevés de transaminases dans un infarctus du myocarde, taux supérieurs à 500 unités, laissent supposer qu'il existe une participation hépatique dans cette élévation. Toute défaillance cardiaque congestive, associée à un infarctus du myocarde est de très mauvais pronostic pour le malade.

CONCLUSIONS

L'observation d'un malade ayant présenté une défaillance cardiaque congestive, avec manifestations de foie cardiaque et élévation massive du taux sérique des transaminases, nous a conduit à nous intéresser à la question :

Pourquoi, lors des manifestations de foie cardiaque existe-t-il une élévation du taux sérique des transaminases ?

A la suite de l'étude de cette observation, et des cas publiés, les conclusions suivantes paraissent pouvoir être proposées :

1 - L'élévation du taux sérique des transaminases SGOT et des transaminases SGPT est retrouvée dans deux tiers des foies cardiaques.

- Le taux de ces enzymes sériques est généralement supérieur à 500 unités, mais atteint rarement les chiffres considérables de l'hépatite virale.

- le taux des enzymes sériques varie en fonction de l'évolution de l'affection; diminution lors des épisodes de compensation de la maladie, et élévation lors des poussées de décompensation.

2 - L'anatomie pathologique du foie cardiaque montre constamment des lésions de nécrose centro lobulaire, plus ou moins étendues, avec parfois des réactions fibreuses.

3 - Les lésions de nécrose centro lobulaires sont responsables de l'élévation du taux sérique des transaminases. Ces enzymes, présents à l'intérieur des cellules chez le sujet normal, sont libérés dans le courant plasmatique lors de la nécrose cellulaire.

4 - La nécrose cellulaire a pour origine différents mécanismes physiopathologiques :

a) - l'hyperpression veineuse régnant en amont de l'oreillette droite,

b) - l'anoxie tissulaire due au ralentissement du débit sanguin intra hépatique et à la diminution de ce débit sanguin d'environ 9 %, à l'existence fréquente d'un choc, ou de troubles du rythme, à la désaturation en oxygène du sang perfusant le foie.

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. J. P. BOUVIER

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ACTIS DATO ANGELINO P

Dosage des gaz du sang de la veine hépatique prélevé par cathétérisme chez les sujets normaux, les cardiaques, les hépatiques, les hyperthyroïdiens.
Congrès Européen de Cardiologie - Rome - Sept. 60

AGRESS

Evolution of transaminase test.
American Journal of cardiology 1959, 3, 74

AGRESS, KIM

Evolution of enzymatic testing in the diagnostic of heart disease.
American Journal of Cardiology 1960, 6.641

ASADA

Transaminase activity in liver damage. Study on various liver diseases.
M.J. Osola Wid. 1958

BANG N., IVERSON U., JOGT K., TOBIASSEN

Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity san index of centrolobular liver cells necrosis in cardiac and circulatory failure.
Acta Medica Scandinavia 1951

BENHAMOU, FAUVERT

Hémodynamique normale et pathologique de la circulation porto hépatique, étude manométrique.
Revue Prat. 1961

BENHAMOU J.P., FAUVERT R., TRICOT, NICOLLO, GIRAUD, LEGER

Etudes sur l'hémodynamique porto hépatique. Mesure du débit sanguin hépatique au moyen d'une méthode utilisant l'or colloïdal. Résultats chez le sujet normal, dans les affections portales et hépatiques.
Revue Française d'étude clin. Biolog. 1962

BERRETA J.A., MEEROFF M., PADORNO A.O., CHIANELLI H.O. COSEN J.N.

Le foie dans la grande insuffisance congestive du coeur.
Etude fonctionnelle étude biopsique.
Revue Argent. Cardiol. sept. 1957

BOUVRAIN Y.

Foie cardiaque
Revue Praticien - Janv 1963

CABAUD, LEEPER, WROBLEWSKI

Colorimetric measurment of SGOT
Anc. J. Clin. Path. 26, 1956

CALDERON et ALEXANDER

Le foie dans l'insuffisance cardiaque congestive.
Med. Clin. North. Arm. Mars 1966

CELLIER CHRISTINE

Considérations générales sur l'intérêt du dosage des transaminases sériques en pathologie hépatobiliaire.
Thèse Paris 1967

CHINSKY A., SCHMARGRANOFF M. , SHERRY

Serum transaminases activity observations in a large groups of patients.
J. Bal. Clin. Med. 1956, 47, 108

CHINSKY O., and SHERRY

Serum transaminase as a diagnostic aid.
Arch. Int. Med. 1957, 99, 556

CHINSKY O., WOLFF, SHERRY

Serum transaminase activity comparaison of pyruvic and oxaloacetic transaminases.
American Journal of the medical Science 1957, 233, 400

CIOTALA C.G. et LEMLE A.

Altérations hépatiques dans l'insuffisance cardiaque
Hospital Jour. 1968

COLLOWAY

Morphological changes induced in liver by acute passive congestion.

Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. Mars 1931

DENNEY J.L., AULEY R.C., MARTIN C.B., WARE H.E., SEGALOVE M.

Evolution of the serum glutamic oxolacetic transaminase
JAMA 1856

DONATO

Transaminase activity and morphologic altérations in human livers.

Arm. J. Clin. Path. 1957

DUTOIT cited by CONRAD

Transaminase

New England J. Med. 1957, 256

ELLENBERG, OSSERMANN

The role of shock in the production of central liver cells necrosis.

American Journal of Medicine 11, 170, 1951

EVANS, ZIMMERMAN, WILMER, ETHRIDGE

L'altération de la fonction hépatique dans la défaillance cardiaque congestive chronique.

Arm. J. Med. Dec. 1952

FAUVERT R.

Le foie vasculaire

Thèse Paris 1935

FAUVERT R.

Les foies congestifs

Traité de Médecine, Maisson edit. 1948

FELDER L., MUNKA, PARKER J.G.

Les tests fonctionnels hépatiques dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Circulation (août 1960)

FRAGGE R.G., KOPEL F.B., IGLAVER

Serum glutamic oxolacetic (SGOT) in congestive heart failure; clinical study and review of the literature

Annals of internal Medicine (1960, 52, 1042)

GADEHOLT H., HAUGEN J.

Nécrose hépatique centro lobulaire dans l'insuffisance cardiaque.

Acta Medica Scandinavia Octobre 1964

GARCIA A.L., BATTRO A., BIDAGGIA H.

Etude fonctionnelle du foie dans l'insuffisance cardiaque congestive.

Rev. Argentina Cardiologia 1947

GIRAUD G., CAZAL P., LATOUR H.

Corrélations entre la surcharge des cavités droites du coeur, la pression des veines sus hépatiques et les images histologiques du foie cardiaque obtenues par ponction biopsie.

Arch. Mal. Coeur, Nov. 1950

JIMENEZ ROMO

Foie congestif et hépatite infectieuse diagnostic différentiel.

Arch. Inst. Cardiol. Mexico, Mai 1967

JOLIFFE

La fonction hépatique dans la défaillance cardiaque congestive.

Journal of clinical investigation, avril 1930.

KARMEN, WROBLEWSKI, LA DUE

Transaminase activity in human blood

J. Clin. Invest. 1955, 34, 126-133

KILLIP T., PAYNE M.A.

High serum transaminase activity in heart disease circulatory failure and hepatic necrosis

Circulation (1960, 21, 646)

KOLETSKY S., BARNABEC J.H.

Cirrhose cardiaque ou congestive.

Americ. J. Med. Sc. AJ.1944

LENEGRE J.

Le foie cardiaque

Rev. Prat. Mai 1952

LIEBERMANN, LASKY J., DULKIN I., LOBSTEIN O.F.

Serum glutamic oxolacetic transaminase activity in conditions associated with myocardial infarction, cerebral vascular accidents and congestive heart failure.

Annals of Internal. Medicine 1957, 46, 485

LOGAN R.G., MOWRY F.M., JUDGE R.D.

Défaillance cardiaque simulant une hépatite virale. 3 cas avec
niveaux des transaminases sériques au dessus de 1.000
Annals of Int. Med. Mai 1962, 56,n°5

MOLANDER, SHEPPARD, PAYNE

Serum transaminase in liver disease
JAMA 1957

MOLANDER, WROBLEWSKI D.W., et LA DUE

Serum glutamic oxaloacetic transaminase
Index of hepatocellular integrity
J. Lab. and Clin. Med. 1955, 46, 831

MONIZ de BETTENCOURT

Hémodynamique du foie cardiaque
Maladie cardio vascul. Oct. 1961

RICHMANN S.M., DOLMANN A.J., GROB D.

Les modifications des tests fonctionnels hépatiques dans
l'insuffisance cardiaque congestive avec étude particulière
des enzymes sériques.
American Journal of Medicine (fev. 1961, 30, n°2, 211, 225)

SHERLOCK S.

Le foie dans la défaillance cardiaque.
British Heart Journal Juillet 1951, 13, 273-93

SHIELDS L.H., SHANNON R.E.

Acute hepatic congestion is a factor in elevated serum glutamic oxalacetic transaminase titers above 400 U.
American Journal of the Medical Sciences 1958, 236, 438

TRICOT, BENHAMOU, GIROD, NOGRETTE, URBANCYSK A.E.

Hémodynamique porto hépatique, le débit sanguin.
Arch. Mal. Coeur, Dec. 1961

TRICOT

Problèmes cliniques et hémodynamiques posés par le foie
cardiaque.
Vie Med. Oct. 1963

URBANCYSK A.E.

Etude sur l'hémodynamique du foie cardiaque.
Thèse Paris 1961

WALLACE H.F. and POPPER

Central necrosis of the liver.
Arch. Path. 1950, 49, 33

WEST, ZIMMERMANN

Sérum enzymes in hepatic diseases.
M. Clin. Math. America 1959, 43, 371

WHITE

Les hépatiques dans la défaillance cardiaque congestive.
Etude par la ponction biopsie.
Circulat. Avr. 1961

WHITE, LEEVY, BRUSCA, GNASSI

Le foie dans la défaillance cardiaque congestive.
An. Heart Journ. Dec. 1955

WHITE, WALLACE

Hepatic abnormalities in congestive heart failure. Meedle
biopsie studies.
Circulation.

WROBLEWSKI D.W., LA DUE

Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity is index
of liver cells injury. A preliminary report.
Ann. Int. Medicine, 1955, 43, 345

WROBLEWSKI J.W., LA DUE

Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic
disease.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1956, 91, 569-571

WROBLEWSKI D.W., LA DUE

Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) in hepatic
disease. Preliminary report.
Annals of internal Medicine 1956, 45, 801-811

WROBLEWSKI D.W.

The clinical significance of alterations in transaminase acti-
vity of serum and others body fluids.
Advances Clin. Chem. A., 313, 1958

WROBLEWSKI D.W.

The clinical significance of transaminase activity of serum
American journal of Medicine 27, 911, 1959

SELMANN S., WANG E. C.

Transaminases in serum and liver correlated with liver
cells necrosis in needle aspiration biopsies.
Am. Journal of Medical Sciences, SC 237, 1959

ZIMMERMANN

Infarctus of liver and mechanisme of their production.
Arch. Path. Juillet 1930

oOo

